

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
3 mars 2005 (03.03.2005)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2005/019473 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C12Q 1/68

(74) Mandataires : DEMACHY, Charles etc.; GROSSET-  
FOURNIER & DEMACHY SARL, 54, rue Saint-Lazare,  
F-75009 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR2004/001952

(22) Date de dépôt international : 22 juillet 2004 (22.07.2004)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
03/09161 25 juillet 2003 (25.07.2003) FR

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,  
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,  
GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG,  
KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG,  
MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH,  
PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de  
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,  
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,  
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,  
SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposants (pour tous les États désignés sauf US)  
: INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE  
AGRONOMIQUE [FR/FR]; 147, rue de l'Université,  
F-75338 Paris Cédex 07 (FR). UNIVERSITE DE LIMO-  
GES [FR/FR]; Hôtel Burgy, 13, rue de Genève, F-87065  
Limoges Cedex (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : OUL-  
MOUDEN, Ahmad [FR/FR]; 3, rue Xavier Bichat,  
F-87350 Panazol (FR). JULIEN, Raymond [FR/FR]; 20,  
avenue Foucaud, F-87000 Limoges (FR). LAFORET,  
Marie-Pierre [FR/FR]; 16, rue Gay Lussac, F-87350  
Panazol (FR). LEVEZIEL, Hubert [FR/FR]; 4, rue Fitz  
James, F-87000 Limoges (FR).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: USE OF SILVER GENE FOR THE AUTHENTICATION OF THE RACIAL ORIGIN OF ANIMAL POPULATIONS,  
AND OF THE DERIVATIVE PRODUCTS THEREOF

(54) Titre : UTILISATION DU GENE SILVER POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS  
ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES

(57) Abstract: The invention relates to the use of nucleotide sequences corresponding to the silver gene, also known as the SI gene,  
and to the different allelic forms thereof, or corresponding to fragments of said gene and of the different allelic forms of same, in  
order to perform a method for the identification of different populations or races of ruminant mammals, such as cattle, sheep or goats.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène SILVER, encore désigné  
gène SI, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes  
alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels  
que les bovins, les ovins, et les caprins.

WO 2005/019473 A2

IP20 Rec'd PCT/PTO 24 JAN 2006

# UTILISATION DU GENE *SILVER* POUR L'AUTHENTIFICATION DE L'ORIGINE RACIALE DES POPULATIONS ANIMALES ET DE LEURS PRODUITS DERIVES

---

L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

Depuis les récentes crises alimentaires en Europe, le consommateur veut être informé sur l'origine du produit : la notion de race est devenue déterminante pour les filières bovines de qualité, car elle est associée à un système d'élevage valorisant le terroir.

Le cheptel bovin français compte plus de 20 millions de têtes réparties en une quarantaine de races qui ont généralement une origine régionale bien identifiée et une couleur de robe typique, héritée du travail des premiers éleveurs sélectionneurs aux 18<sup>ème</sup> et 19<sup>ème</sup> siècles. Dans le cas de la production de viande bovine de qualité, la race d'origine du produit est une composante déterminante du cahier des charges, que l'éleveur veut garantir au consommateur. Le nom de la race devient une marque mise en valeur par le distributeur (par exemple le label rouge Blason Prestige pour la race Limousine, le label rouge Bœuf Gascon, ou l'AOC Maine-Anjou avec la race Rouge des Prés). Ainsi, les étiquettes des produits, 'label,' précisent l'origine, le cahier des charges, le type d'alimentation et la race, mais présentent aussi le produit sur pied avec une photographie, ce qui montre la valeur informative de l'aspect des animaux, dont la couleur est une composante majeure. Par ailleurs, la coloration de la robe a joué un rôle déterminant dans l'histoire des races bovines : alors qu'une race bovine présente une variabilité des performances et du génome, elle est précisément décrite et fixée pour sa couleur, qui devient donc un élément caractéristique de l'appartenance raciale d'un animal, et des produits qui en dérivent.

La présente invention découle de la mise en évidence par les Inventeurs d'un gène majeur de la coloration chez les bovins, à savoir du gène *SILVER*, et du fait que le

polymorphisme de ce gène chez les animaux est une caractéristique de l'appartenance raciale d'un animal. Deux allèles de ce gène ont été identifiés. Le premier, l'allèle *si*, propre à la race charolaise est causal(e) de la coloration blanc crème de sa robe. Le deuxième, *si*, affecte la même région que l'allèle charolais et caractérise une autre race bovine, à savoir la race simmental.

Si les marqueurs moléculaires anonymes comme les microsatellites permettent d'attribuer un animal à une race avec une probabilité élevée, ils ne permettent pas pour autant de garantir le respect de tous les critères définissant la race et s'avèrent très peu efficaces dans le cas d'échantillons provenant d'animaux croisés. En revanche, l'invention permet de garantir que les produits commercialisés respectent les critères attachés à la race, et en particulier son standard, attesté par la couleur de la robe. Par ailleurs, pour proposer un test moléculaire de traçabilité individuelle, il faudrait génotyper tous les animaux abattus, afin d'établir la correspondance entre le typage d'un échantillon de viande et le génotype d'un animal donné. Pour la traçabilité raciale, un seul typage est à réaliser pour être comparé au génotype de référence, caractéristique de la race. Le test de traçabilité raciale de la présente invention est plus simple à mettre en œuvre qu'un test de traçabilité individuelle. Dans ce contexte, l'invention permet aujourd'hui de donner aux éleveurs sélectionneurs de la race charolaise un moyen nouveau de garantir la traçabilité raciale de leurs animaux et de permettre, par les mêmes moyens, à tout opérateur économique, de vérifier la fiabilité de son fournisseur dans le cadre de ses accords contractuels, indépendamment d'un dispositif officiel de certification de produits.

L'invention a pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en œuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation susmentionnée, de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, codant pour la protéine bovine SI représentée par SEQ ID NO : 2, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en œuvre d'un procédé

d'identification des différentes populations ou races bovines, ou de différents troupeaux bovins regroupant chacun plusieurs populations ou races bovines.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation de séquences nucléotidiques telles que définies ci-dessus, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à une population ou race bovine particulière, ou à un troupeau bovin particulier, ou, au contraire, permettant de certifier l'exclusion de cet animal de cette population ou race, ou de ce troupeau particulier.

L'invention a plus particulièrement pour objet l'utilisation de séquences nucléotidiques telles que définies ci-dessus, caractérisée en ce que les populations ou races bovines ou troupeaux bovins sont d'origine française.

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée :

- de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si* représentée par SEQ ID NO : 3, codant pour la protéine bovine *si* représentée par SEQ ID NO : 4, ou correspondant à des fragments de cette forme allélique, ladite forme allélique comprenant la mutation G93A par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race charolaise,

- de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si<sub>1</sub>* représentée par SEQ ID NO : 5, codant pour la protéine bovine *si<sub>1</sub>* représentée par SEQ ID NO : 6, ou correspondant à des fragments de cette forme allélique, ladite forme allélique comprenant une délétion des trois nucléotides TTC situés aux positions 82, 83 et 84 par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race simmental,

- de la séquence nucléotidique correspondant au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou à des fragments de ce gène, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de certifier l'exclusion d'un animal de la race charolaise.

L'invention concerne également l'utilisation susmentionnée, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si<sub>1</sub>*, représentées respectivement par SEQ ID NO : 1, 3, et 5, lesdits fragments étant choisis parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 desdites séquences.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation susmentionnée, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si<sub>1</sub>*, lesdits fragments étant choisis parmi ceux de 294 nucléotides délimités par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1 et 3, ces fragments étant représentés respectivement par les séquences SEQ ID NO : 7, et SEQ ID NO : 8, et le fragment de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5, ce fragment étant représenté par la séquence SEQ ID NO : 9.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'amorces nucléotidiques permettant d'amplifier le nombre de copies du gène *SILVER*, ou des différentes formes alléliques de ce gène, ou des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, tels que définis ci-dessus, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation d'amorces nucléotidiques susmentionnées, sous forme de couples d'amorces 5'-3', ces couples étant tels que :

– l'amorce 5' est choisie parmi l'amorce SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– l'amorce 3' est choisie parmi l'amorce SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions

276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention concerne également la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou aux fragments  
5 suivants du gène *SI* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 1,
- le fragment SEQ ID NO : 7 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 1.

10 L'invention a également pour objet la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si* bovin représenté par SEQ ID NO : 3, ou aux fragments suivants du gène *si* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 3,
- 15 - le fragment SEQ ID NO : 8 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 3.

L'invention concerne également la séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si<sub>1</sub>* bovin représenté par SEQ ID NO : 5, ou aux fragments  
20 suivants du gène *si<sub>1</sub>* :

- tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 5,
- le fragment SEQ ID NO : 9 de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention a également pour objet la séquence nucléotidique caractérisée en ce  
25 qu'elle comprend :

- la séquence nucléotidique SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

30 ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques

délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– la séquence nucléotidique SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

L'invention concerne également les couples d'amorces, dont chacune des deux amorces comprend, indépendamment l'une de l'autre, environ 10 à environ 30 nucléotides, caractérisés en ce qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

L'invention a plus particulièrement pour objet les couples d'amorces pour l'amplification génique tels que définis ci-dessus, caractérisés en ce que :

– l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, telle que définie ci-dessus, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, telle que définie ci-dessus.

L'invention a également pour objet un procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit

procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

- une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si<sub>1</sub>*, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,
- une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé d'identification tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que l'étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, ou des fragments de ces formes alléliques, est effectué à l'aide d'un couple d'amorces susmentionné.

L'invention concerne plus particulièrement un procédé d'identification tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce que :

- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race charolaise ou ayant au moins un ascendant de race charolaise,
- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si<sub>1</sub>* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race simmental ou ayant au moins un ascendant de race simmental,
- la détection d'un génotype comprenant l'allèle *SI*, permet de certifier que ledit échantillon ne provient pas d'un animal de la race charolaise.

L'invention a également pour objet un kit pour la mise en oeuvre d'un procédé tel que défini ci-dessus, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un couple d'amorces susmentionné, et le cas échéant les réactifs nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*.

L'invention sera davantage illustrée à l'aide de la description détaillée qui suit de la mise en évidence du gène *SILVER* bovin, et de ses formes alléliques *si* et *si<sub>1</sub>*.



### Légende des figures

– Figure 1 : Transcrit du gène *SILVER* Bovin. La région 5' UTR est de 29 pb. La région 3'UTR a une taille de 107 pb suivie d'une queue polyA. Le site de polyadénylation est souligné. La protéine Pmel17 bovine est formée de 649 acides aminés. Le peptide signal est formé par les 24 premiers acides aminés. L'allèle si charolais conduit à la substitution d'une G glycine (G) en position 22 par une arginine (R).

– Figure 2 : Structure génomique de la région codante du gène *SILVER* Bovin. Les amorces SIL10 et SIL9 qui ont permis de l'amplifier à partir de l'ADN génomique sont indiquées. Les différents exons sont en gras. Les coordonnées des exons au niveau de ce fragment d'ADN sont récapitulées dans le tableau 2. Les sites donneurs GT et les sites accepteurs AG de l'épissage sont en italiques. La mutation charolaise (substitution de la guanine par l'adénine) est en position 96 (premier exon).

– Figure 3 : Comparaison des séquences nucléotidiques des transcrits du gène *SILVER* charolais et du transcrit RPE1. Les différences entre les deux séquences sont indiquées en gras. Il s'agit de l'absence de 499 pb de la région 5' mais également des modifications (A1151C), (CAG1458), (G1461A) et (C1864A). La mutation charolaise (G93A) est en position 93 (en gras et italique). Le codon d'initiation ATG de la traduction est en position 30 (en italiques) et le codon de terminaison (TGA) est en position 1977 (en italiques).

– Figure 4 : comparaison de séquences peptidiques déduites du transcrit du gène *SILVER* charolais et de celle déduite du transcrit RPE1. Les différences entre les deux séquences sont en gras. Il s'agit de l'absence des 157 premiers acides aminés mais également des modifications Q4677, G478S, et A612E. La modification (en gras et italique) qui caractérise la race charolaise est en position 22 (G22R).

## I) Matériel et méthodes

### Extraction des ARNs totaux à partir des échantillons de peaux bovines

L'extraction se pratique à partir d'un échantillon de peau de 2 cm<sup>2</sup> prélevé sur un individu bovin le plus rapidement possible après son abattage. La peau est rasée avec une lame de scalpel et débarrassée de sa couche adipeuse. L'échantillon est ensuite découpé en petits morceaux. L'extraction des ARNs est réalisée à l'aide du kit "RNeasy Maxi Kit" (Qiagen ; Référence : 75162) selon les recommandations du fournisseur. Les ARN totaux ainsi préparés sont utilisés pour la synthèse de l'ADN complémentaire (ADNc). Ils sont également utilisés dans la technique RACE-PCR pour disposer des régions 5' et 3' UTRs (régions non traduites) du transcrit du gène *SILVER*.

### Synthèse des ADNcs

5 µg des ARN totaux des race charolaise et salers ont été rétro-transcrits à l'aide de la reverse transcriptase SuperScriptII (Invitrogen ; référence 18064-014), selon les recommandations du fournisseur. Les ADN complémentaires ainsi obtenus sont utilisés comme matrice pour obtenir en particulier la partie codante du gène *SILVER*.

### Obtention des extrémités 5' et 3' d'ADN complémentaire

Le kit, SMART RACE cDNA Amplification Kit (Clontech ; référence K1811-1) a été utilisé pour obtenir des ADN complémentaires ligaturés à des adaptateurs en 5' et en 3'. 5 µg d'ARN totaux ont été utilisés selon les recommandations du fournisseur (Clontech).

### Purification de l'ADN génomique à partir des échantillons de sang

5 ml de sang prélevé sur EDTA, transféré dans un tube 50 ml (Nalgène) sont dilués avec 4 volumes de TE 20:5 (Tris 20 mM : EDTA 5 mM). L'échantillon est ensuite incubé 15 min sur glace pour que la lyse des hématies ait lieu. Après une centrifugation de 4000 tpm pendant 20 min à 4°C le surnageant est éliminé doucement. Les cellules sont ensuite remises en suspension dans 15 ml de TE 20:5, suivi d'une centrifugation pendant 15 min à 4000 tpm et à 4°C. Deux lavages sont effectués (jusqu'à ce que le culot soit translucide). Le culot est ensuite repris dans ½ du volume

de sang de départ avec du TE 20 : 5, auquel on rajoute du SDS (1% final) et de la protéinase K (200 µg/ml final). Le mélange est incubé sous agitation (300 tpm) toute la nuit à 37 °C. L'ADN est ensuite précipité par addition de 1/3 du volume en acétate d'ammonium 7,5 M et 2 volumes d'éthanol absolu froid. Le culot est ensuite lavé avec  
5 de l'éthanol à 70%, séché, et repris (100 ng/µl) dans de l'eau et conservé à 4°C.

### **Amplifications par la technique PCR**

Les amplifications de fragments d'ADN comportent invariablement une phase de dénaturation, une phase d'hybridation et une phase d'élongation. Ce cycle est répété 35  
10 fois et il est suivi d'une étape d'élongation de 7 min. La durée de chacune des phases ainsi que les amorces utilisées seront précisés pour chaque amplification.

### **Purification de fragments d'ADN après séparation sur gel**

Cette technique d'élution est utilisée dans les cas où il s'avère nécessaire de  
15 séparer un fragment d'intérêt de l'ADN contaminant, comme par exemple pour la préparation d'un insert avant clonage. Pour cela, on a utilisé le kit « QiaQuick Gel Extraction kit » (Qiagen, référence 28706) selon les recommandations du fabricant.

### **Technique de clonage**

Les inventeurs ont utilisé pour cloner les fragments d'ADN, deux types de  
20 vecteurs commerciaux (Invitrogen). Le vecteur pCR2.1-TOPO (référence K4500-01) pour le clonage de fragments d'ADN de taille inférieure à 2 kpb et le vecteur TOPO XL (référence K4750-20) pour le clonage de fragments de tailles supérieurs à 2 kpb. Le clonage s'effectue selon les recommandations du fournisseur.

### **Séquençage de fragments d'ADN**

Les séquences de fragments d'ADN clonés sont déterminées selon le principe de la technique de Sanger à l'aide d'un séquenceur automatique (ABI Prism 310 Genetic Analyser, Perkin Elmer).

30 Les réactions de séquençage sont menées grâce à l'utilisation d'une enzyme thermostable. Elles nécessitent environ 200 à 400 ng de matrice plasmidique, un mélange réactionnel commercial (Terminator Ready Mix, PRISM Ready Reaction

Ampli *Taq* FS, Perkin Elmer) contenant les dNTPs, les ddNTPs, le  $MgCl_2$  et l'ADN polymérase (*Taq* FS) ainsi que 15 pmol d'amorce. Vingt-cinq cycles sont réalisés dans un volume final de 20  $\mu$ L : dénaturation à 96 °C 10 s, hybridation de l'amorce à 55 °C 5 s et élongation à 60 °C 4 min. L'ADN néosynthétisé est précipité par 80  $\mu$ L d'isopropanol 75%, lavé par 250  $\mu$ L d'isopropanol 75% afin d'éliminer les réactifs non utilisés qui pourraient perturber la migration, séché puis repris dans 20  $\mu$ L de TSR avant d'être dénaturé par traitement thermique.

## II) Résultats

### Données expérimentales

#### Isolement des régions 5' et 3' UTRs du gène *SILVER* de la race bovine charolaise

Les régions 5' et 3' UTRs (régions non traduites du transcrit) du gène *SILVER* de la race charolaise ont été obtenues à l'aide de couples d'amorces (Fig. 1) (SIL1/UPM et SIL2/NUP) et (SIL3/UPM et SIL4/NUP) respectivement. Ces amorces ont été déduites à partir de régions conservées des gènes *SILVER* humain (ACC. AK092881) et murin (ACC. AK012808) disponibles dans les banques de données. Dans les deux cas une PCR dite nichée est nécessaire pour obtenir un produit d'amplification. 1,5  $\mu$ l d'ADNc couplé aux adaptateurs ont été utilisés comme matrice. Nous avons utilisé la polymérase Abgene (Référence AM-266-615) selon les recommandations du fournisseur. Les conditions PCR sont les suivantes : 94°C 2min, (94°C 30, 61°C 30sec, 72°C 1min) X 35 cycles, 72°C 7min.

#### Obtention de la région 5'UTR

Après une première amplification avec le couple d'amorce SIL1/UPM (UPM : 10X Universal Primer A Mix ; Clontech), une seconde PCR avec le couple d'amorces SIL2/NUP (NUP : Nested Universal Primer A ; Clontech) a été réalisée avec 1,5  $\mu$ l de la première PCR dans les mêmes conditions d'amplification. L'amplifiat obtenu est ligaturé dans le vecteur pCR 2.1-TOPO et séquencé. La séquence obtenue comporte (Fig. 1) la région 5'UTR de 29 pb et 236 pb de la région codante du gène *SILVER*.

### Obtention de la région 3'UTR

La même procédure a été employée pour obtenir la région 3'UTR du gène en utilisant les couples d'amorces SIL3/UPM et SIL4/NUP en première et en deuxième PCR respectivement. L'amplifiat obtenu a été également ligaturé dans le vecteur pCR 2.1-TOPO et séquencé. La séquence obtenue comporte les 27 dernières paires de bases de la région codante (Fig. 1) suivie de la région 3'UTR d'une taille de 107 pb et se termine par une queue poly(A).

### **Isolement de la totalité de la partie codante du gène *SILVER***

A partir des informations de séquence des régions 5' et 3' UTRs (Fig. 1) nous avons fait synthétiser trois amorces SIL5 (sens), SIL6 et SIL17 (anti-sens). Ces amorces ont été utilisées en première PCR (SIL5/SIL6) et en deuxième PCR (SIL5/SIL7) pour amplifier la totalité de la partie codante du gène *SILVER* à partir de l'ADNc des races charolaise et salers. 4 µl de chacun des amplifiats (charolais et salers) ont été clonés séparément dans le vecteur TOPO XL (Invitrogen) et séquencés. La figure 1 présente la totalité de la séquence obtenue pour la race charolaise.

### **Découverte de l'allèle charolais**

La comparaison des séquences codantes du gène *SILVER* charolais et salers a révélé une seule différence : la substitution d'une guanine (Fig. 1) en position 64 chez le salers en une adénine chez le charolais. Nous avons désigné cet allèle du gène *SILVER* : *si*.

### **Etablissement de la structure génomique de la partie codante du gène *SILVER***

Pour obtenir la totalité de l'information génétique contenant la partie codante du gène *SILVER* de la race charolaise, nous avons utilisé le couple d'amorces SIL5/SIL9 (Fig. 1). En utilisant une Taq polymérase (Expand Long Template PCR System, Roche, référence 1 681 834) qui permet d'amplifier des fragments d'ADN jusqu'à 20 kpb, nous avons obtenu un fragment d'ADN génomique charolais d'environ 8 kpb. Ce dernier a

été cloné dans le vecteur TOPO XL (Invitrogen) et entièrement séquencé. La figure 2 représente la structure exon/intron de la partie codante du gène *SILVER* charolais.

### Génotypage de l'allèle *si*

Pour l'étude de cette région, nous avons fait synthétiser une amorce (SIL8) dans la première région intronique (Fig. 2). En utilisant le couple d'amorce SIL10/SIL8, on obtient un fragment d'ADN génomique de 294 pb. Le séquençage direct de l'amplifiat nous renseigne immédiatement sur la situation de la mutation charolaise dans les autres races. Nous avons également analysé le cas de certains croisés dont l'un des parents est un individu charolais. Le tableau 1 ci-après présente les résultats du génotypage de allèle *si* et pour différentes races bovines.

Races bovines	Allèles du gène <i>SILVER</i>					Nombre d'individus testés
	<i>si/si</i>	<i>SI/SI</i>	<i>SI/si</i>	<i>si/si<sub>1</sub></i>	<i>SI/si<sub>1</sub></i>	
Charolaise	+	-	-	-	-	41
Limousine	-	+	-	-	-	11
Blonde d'Aquitaine	-	+	-	-	-	5
Salers	-	+	-	-	-	8
Maine Anjou	-	+	-	-	-	3
Montbéliarde	-	+	-	-	-	3
Gasconne	-	+	-	-	-	12
Aubrac	-	+	-	-	-	10
Parthenaise	-	+	-	-	-	3
Bazadaise	-	+	-	-	-	6
Normande	-	+	-	-	-	10
Blanc bleue	-	+	-	-	-	6
Prim'Holstein	-	+	-	-	-	1

Croisés	4	-	-	+	-	-	5
Charolaise	1	-	-	-	+	-	
		-	-	-	-	-	
Simmental	2	-	+	-	-	-	12
5		-	-	-	-	+	
française	5	-	-	-	-	-	
		-	-	-	-	-	
		+					

Tableau 1 : Génotypage de l'allèle *si* et *si<sub>i</sub>* de différentes races bovines. L'allèle *si* est caractéristique de tous les individus de la race Charolaise. Cinq animaux croisés dont l'un des parents est charolais ont été également génotypés pour l'allèle *si*. Un des croisés est hétérozygote *si/si<sub>i</sub>*. Il porte l'allèle charolais *si* et l'allèle *si<sub>i</sub>*. L'allèle *si<sub>i</sub>* caractérise les individus d'origine Simmental.

### III) Analyse des données expérimentales

#### Transcrit et produit du gène *SILVER* bovin

L'ARNm du gène *SILVER* bovin a une taille de 2086 pb. Les régions 5' et 3' UTRs ont une taille de 29 pb et 107 pb respectivement (Fig.1). Le cadre de lecture ouvert a une taille de 1950 pb et code une protéine de 649 acides aminés avec un peptide signal de 24 acides aminés (Fig. 1).

#### Structure génomique de la partie codante

La partie codante du gène *SILVER* bovin comporte 11 exons et 10 introns (Fig.2). Les tailles et la position des différents exons sont mentionnées dans le tableau 2 ci-après. Les sites donneurs (GT) et accepteurs (AG) de l'épissage sont parfaitement conservés.

Exons codants	Coordonnées au niveau		Tailles pb
	Génomique	Transcrit	
Exon1	22-97	30-105	76
Exon2	2318-2428	106-216	111
Exon3	2574-2720	217-363	147
Exon4	3796-3930	364-498	135
Exon5	4307-4468	499-660	162
Exon6	4725-5405	661-1341	681
Exon7	6313-6429	1342-1458	117
Exon8	6673-6757	1459-1543	85
Exon9	6867-7072	1544-1749	206
Exon10	7180-7267	1750-1837	88
Exon11	7890-8031	1838-1979	142

Tableau 2 : Positions des exons codants au niveau génomique et au niveau du transcrit du gène *SILVER* Bovin. La position du premier nucléotide au niveau génomique correspond au premier nucléotide 5' de l'amorce SIL10 (Fig. 2). Au niveau du transcrit le premier nucléotide correspond au démarrage de la transcription (Fig. 1).

#### Appartenance raciale de l'allèle *si* et la découverte d'un nouvel allèle

L'analyse des données du génotypage (tableau 1) démontre que l'allèle *si* à l'état homozygote est rencontré uniquement pour les individus appartenant à la race charolaise. Les individus croisés de première génération dont l'un des parents est charolais sont également identifiables par leur génotype hétérozygote (*si/SI*).

Un des croisés (tableau 1) que nous avons analysé présente le génotype suivant : *si/si<sub>l</sub>*. Il porte l'allèle charolais et un nouvel allèle *si<sub>l</sub>*. L'allèle *si<sub>l</sub>*, se caractérise (Fig. 1) par la délétion de trois nucléotides T, T, et C en position 53, 54 et 55 respectivement ( $\Delta T53$ ,  $\Delta T54$  et  $\Delta C55$ ). Les positions sont indiquées par rapport au premier nucléotide (adénine A) du démarrage de la traduction. Cette délétion engendre (Fig.1) la perte d'un acide aminé leucine en position 18 ( $\Delta L18$ ). Du fait de la position de cette délétion (adjacente à la mutation charolaise) en plus du rôle de l'acide aminé (leucine) dans l'efficacité de l'élimination du peptide signal, ce deuxième allèle du gène *SILVER* doit avoir un effet similaire à l'allèle charolais : une dilution de la couleur de la robe. Une des races, si non la seule qui possède un effet de dilution similaire à celui du charolais est la race Simmental.



### Génotypage de l'allèle *si<sub>i</sub>*

Nous avons génotypé 12 individus appartenant à la race Simmental française. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 1. L'allèle *si<sub>i</sub>* est rencontré dans la race simmental française à l'état homozygote (*si<sub>i</sub>/si<sub>i</sub>*) et à l'état hétérozygote (*si<sub>i</sub>/SI*). L'allèle sauvage à l'état homozygote (*SI/SI*) est également rencontré.

### Homologies avec les données disponibles dans les banques

#### 1. Données humaines et murines

La protéine Silver bovine (nommée également Pmel17) présente 79% et 76% d'homologie avec ses homologues humain (ACC. AK092881) et murin (ACC. AK092881) respectivement. Il est à noter que l'acide aminé Glycine (G) qui se trouve substitué par une arginine (R) dans le cas de la race bovine charolaise (Fig.1) est conservé chez les autres bovins, l'homme et la souris.

#### 2. Données bovines

La comparaison de la séquence du transcrit du gène *SILVER* bovin avec les données disponibles dans les banques révèle la présence d'informations de séquences du gène *SILVER* bovin. Ces séquences sont de deux types : des ESTs (ACC : BM106313 ; AW352955 ; AW478070 ; BF604634 ; BF599555), mais également une séquence partielle (ACC : M81193) du transcrit du gène *SILVER* bovin.

Cette séquence partielle a été publiée sous le nom de RPE1 (retinal pigment epithelium) en 1992 par Kim RY et Wistow GJ (The cDNA RPE1 and monoclonal antibody HMB-50 define gene products preferentially expressed in retinal pigment epithelium, Exp Eye Res 1992 Nov ; 55 (5) : 657-62). Elle a été isolée à partir de l'épithélium rétinien. La séquence RPE1 (Fig. 3) publiée par Kim et Wiston correspond probablement à une séquence partielle du transcrit du gène *SILVER* bovin ou à un isoforme du même gène, exprimé au niveau de la rétine. Il lui manque (Fig. 3) en effet 499 pb de la région 5', région où se trouve justement la mutation charolaise. La séquence diffère également de celle que nous avons identifiée pour le gène *SILVER* par : la substitution de l'adénine en position 1151 par une cytosine (A1151C) ; la délétion du codon CAG en position 1458 ( $\Delta$ CAG1458) ; la substitution de la guanine en position 1461 par une adénine (G1461A) et la substitution de la cytosine en position 1864 par

une adénine (C1864A). Les positions sont citées par rapport au transcrit bovin charolais (Fig. 3).

Ces différences au niveau de la séquence nucléotidique se traduisent par des modifications au niveau peptidique (Fig. 4). La délétion  $\Delta$ CAG1458 conduit à la  
5 délétion de l'acide aminé glutamine en position 477 ( $\Delta$ Q477) ; la substitution G1461A au remplacement de l'acide aminé glycine par l'acide aminé sérine en position 478 (G478S) et la substitution C1864A au changement de l'acide aminé alanine en position 612 par l'acide glutamique (A612E). La substitution A1151C est silencieuse. La  
10 position des acides aminés est citée par rapport à la séquence peptidique que nous avons déterminée (Fig. 4).

### III) Commentaire et Discussion

La mutation *si* identifiée constitue le premier et unique marqueur moléculaire et  
15 génétique caractérisant une seule race bovine en l'occurrence la race charolaise à l'exclusion de toutes les autres races. Sa découverte résulte de l'analyse des données phénotypiques et moléculaires obtenues chez la souris et l'homme publiées par d'autres auteurs (Berson et *al.*, Mol Biol Cell 2001 12(11):3451-64 ; Raposo et *al.*, J Cell Biol. 2001 Feb 19;152 (4):809-24 ; Kwon et *al.*, Nucleic Acids Res. 1995 Jan 11, 23(1):154-  
20 8 ; Kwon et al Proc Natl Acad Sci U S A. 1991 Oct 15; 88(20):9228-32 ; Kim et al., 1992, Exp Eye Res Nov;55(5):657-62.). Elle prend en compte les travaux concernant la structure des mélanosomes chez les bovins (Renieri et al., Pigment Cell Res. (1993), 6, 165-170). Elle est également basée sur une réévaluation des données de séquences murines, humaines et bovines disponibles dans les banques. Elle est aussi  
25 l'aboutissement d'un travail expérimental spécifique exploitant le génome des races bovines sélectionnées par les professionnels sur la base de leur phénotype de coloration de la robe.

Le marqueur génétique, sujet de cette innovation, caractérise l'allèle du gène bovin *SILVER* (nommé également *PMEL 17*, *GP100* ou *ME20M*). Le gène *silver* de la  
30 souris participe à la biogenèse du mélanosome et cela est également probable chez les autres mammifères. La mutation du gène bovin *PMEL17* (*SILVER*) identifie ce dernier comme le gène de dilution, nommé ainsi précédemment sur la base des nombreuses

observations découlant de l'analyse des phénotypes d'animaux croisés, l'un des parents étant un charolais de race pure (inscrit au Herd Book).

L'allèle *si* charolais du gène *PMEL17* est caractérisé par la substitution de la guanine en (Fig.1) position 64 par une adénine (G64A). Cette substitution modifie le codon GGG en position 22, spécifiant l'acide aminé glycine ou G, en un codon AGG spécifiant l'arginine ou R (le nucléotide n°1 correspond à l'adénine du codon de démarrage ATG qui spécifie la méthionine ou M ; Fig. 1).

La mutation charolaise G64A affecte le peptide signal de la protéine PMEL 17, en un site essentiel pour sa maturation correcte dans le réticulum endoplasmique du mélanocyte. Ainsi, la protéine PMEL 17 incorrectement maturée ne peut plus s'engager dans la voie normale de son adressage au mélanosome via l'appareil de Golgi, organelle au sein duquel s'effectue la glycosylation. La PMEL 17 mutée ne peut donc pas atteindre finalement sous une forme correcte le mélanosome où sa fonction normale est de participer à la matrice sur laquelle s'effectue la polymérisation des mélanines et leur fixation. Le mélanosome charolais n'est donc pas ou très peu coloré, en raison du défaut structural ou de l'absence de la protéine PMEL17. A l'état homozygote, les deux allèles du gène *SILVER* sont mutés, ce qui a pour conséquence que toutes les protéines PMEL17 sont inefficaces dans la polymérisation et le dépôt des mélanines. Ainsi la mutation G64A conduit à la formation de la couleur « blanc crémeux », typique du bovin charolais. A l'état hétérozygote, un seul allèle est muté ce qui entraîne probablement que seule une moitié des protéines PMEL17 est inefficace. Le défaut partiel de la matrice du mélanosome se manifeste par une dilution de la couleur de l'animal croisé.

Dans le cas du deuxième allèle *si<sub>1</sub>*, il s'agit de la délétion de trois nucléotides ( $\Delta T53$ ,  $\Delta T54$  et  $\Delta C55$ ) dans la région codant le peptide signal. Cet allèle *si<sub>1</sub>* conduit précisément à la délétion d'un acide aminé hydrophobe (leucine). Du fait de la position de cette délétion (adjacente à la mutation charolaise) en plus du rôle de l'acide aminé (leucine) dans l'efficacité de l'élimination du peptide signal, ce deuxième allèle du gène *SILVER* aura un effet similaire à l'allèle charolais : une dilution de la couleur de la robe. Nous avons génotypé 12 individus de la race simmental française. 5 individus sont homozygotes *si<sub>1</sub>/si<sub>1</sub>*, 5 autres sont hétérozygotes *SI/si<sub>1</sub>* et deux possèdent l'allèle sauvage à l'état homozygote (*SI/SI*).

La race simmental a le même ancêtre commun datant du moyen age et dont le berceau se trouve dans la vallée de la rivière «Simme» en suisse, dans l'Oberland bernois (canton de Berne).

5 L'hétérozygotie que présente la race simmental française n'est pas surprenante dans la mesure où elle fait partie des races laitières en France qui sont très ouvertes sur l'extérieur, où la proportion de gènes étrangers atteint ou dépasse 75% (Boichard et al. 1996, INRA Prod. Anim., 9 (5), 323-335).

## REVENDICATIONS

1. Utilisation de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER*, encore désigné gène *SI*, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

2. Utilisation selon la revendication 1, de séquences nucléotidiques correspondant au gène *SILVER* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, codant pour la protéine bovine *SI* représentée par SEQ ID NO : 2, et aux différentes formes alléliques de ce gène, ou correspondant à des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races bovines, ou de différents troupeaux bovins regroupant chacun plusieurs populations ou races bovines.

3. Utilisation de séquences nucléotidiques selon la revendication 1 ou 2, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à une population ou race bovine particulière, ou à un troupeau bovin particulier, ou, au contraire, permettant de certifier l'exclusion de cet animal de cette population ou race, ou de ce troupeau particulier.

4. Utilisation de séquences nucléotidiques selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que les populations ou races bovines ou troupeaux bovins sont d'origine française.

5. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 4 :

– de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si* représentée par SEQ ID NO : 3, codant pour la protéine bovine *si* représentée par SEQ ID NO : 4, ou à des fragments de cette forme allélique comprenant la mutation G93A par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race charolaise,

– de la séquence nucléotidique correspondant à la forme allélique *si<sub>1</sub>* représentée par SEQ ID NO : 5, codant pour la protéine bovine *si<sub>1</sub>* représentée par SEQ ID NO : 6, ou à des fragments de cette forme allélique comprenant une délétion des trois nucléotides TTC situés aux positions 82, 83 et 84 par rapport au gène *SI*, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance d'un animal à la race simmental,

– de la séquence nucléotidique correspondant au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou à des fragments de ce gène, pour la mise en oeuvre d'une méthode permettant de certifier l'exclusion d'un animal de la race charolaise.

6. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 5, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si<sub>1</sub>*, représentées respectivement par SEQ ID NO : 1, 3, et 5, lesdits fragments étant choisis parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 desdites séquences.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, de fragments des séquences nucléotidiques correspondant aux formes alléliques *SI*, *si*, et *si<sub>1</sub>*, lesdits fragments étant choisis parmi ceux de 294 nucléotides délimités par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1 et 3, ces fragments étant représentés respectivement par les séquences SEQ ID NO : 7, et SEQ ID NO : 8, et le fragment de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5, ce fragment étant représenté par la séquence SEQ ID NO : 9.

8. Utilisation d'amorces nucléotidiques permettant d'amplifier le nombre de copies du gène *SILVER*, ou des différentes formes alléliques de ce gène, ou des fragments de ce gène ou de ses différentes formes alléliques, tels que définis dans l'une des revendications 1 à 7, pour la mise en oeuvre d'un procédé d'identification des différentes populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins.

9. Utilisation d'amorces nucléotidiques selon la revendication 8, sous forme de couples d'amorces 5'-3', ces couples étant tels que :

– l'amorce 5' est choisie parmi l'amorce SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– l'amorce 3' est choisie parmi l'amorce SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

10. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *SI* bovin représenté par SEQ ID NO : 1, ou aux fragments suivants du gène *SI* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 1,

– le fragment SEQ ID NO : 7 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 1.

11. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si* bovin représenté par SEQ ID NO : 3, ou aux fragments suivants du gène *si* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 3,

– le fragment SEQ ID NO : 8 de 294 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 302 de la séquence SEQ ID NO : 3.

12. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle correspond au gène *si*, bovin représenté par SEQ ID NO : 5, ou aux fragments suivants du gène *si* :

– tout fragment choisi parmi ceux d'environ 10 à 300 nucléotides contenant les nucléotides situés aux positions 82 à 93 de la séquence SEQ ID NO : 5,

– le fragment SEQ ID NO : 9 de 291 nucléotides délimité par les nucléotides situés aux positions 9 et 299 de la séquence SEQ ID NO : 5.

13. Séquence nucléotidique caractérisée en ce qu'elle comprend :

– la séquence nucléotidique SIL10 représentée par la séquence SEQ ID NO : 10 suivante :

5' GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTG 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 10, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 10, avec tout ou partie de la séquence nucléotidique complémentaire des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 9 et 38 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5,

– la séquence nucléotidique SIL8 représentée par la séquence SEQ ID NO : 11 suivante :

5' CAGTCCCAAGTGCCTGAACACACATGCACC 3'

ou toute séquence dérivée de cette séquence SEQ ID NO : 11, notamment par suppression et/ou substitution et/ou addition d'un ou plusieurs nucléotides, ladite séquence dérivée s'hybridant, tout comme la séquence SEQ ID NO : 11, avec tout ou partie des séquences nucléotidiques délimitées par les nucléotides situés aux positions 276 et 302 des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et par les nucléotides situés aux positions 273 et 299, de la séquence SEQ ID NO : 5.

14. Couples d'amorces, dont chacune des deux amorces comprend, indépendamment l'une de l'autre, environ 10 à environ 30 nucléotides, caractérisés en ce



qu'ils sont choisis de telle façon que l'une des deux séquences d'un couple d'amorces s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise dans la séquence nucléotidique complémentaire de la séquence délimitée par les nucléotides situés aux positions 1 et environ 60 des séquences nucléotidiques SEQ ID NO : 1, 3, et 5, tandis que l'autre séquence de ce même couple s'hybride avec une séquence d'environ 10 à environ 30 nucléotides comprise entre le nucléotide situé en position 94 et le dernier des nucléotides des séquences SEQ ID NO : 1, 3, et 5.

15. Couples d'amorces pour l'amplification génique selon la revendication 10, caractérisé en ce que :

– l'une des amorces est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL10 représentée par SEQ ID NO : 10, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13, ladite amorce étant avantageusement marquée, notamment de manière radioactive ou fluorescente,

– tandis que l'autre amorce est choisie parmi les séquences comprenant la séquence SIL8 représentée par SEQ ID NO : 11, ou toute séquence dérivée de cette dernière, selon la revendication 13.

16. Procédé d'identification de populations ou races des mammifères ruminants tels que les bovins, les ovins, et les caprins, ledit procédé étant effectué à partir d'un échantillon biologique prélevé sur l'animal, notamment à partir de sperme, embryon, sang, lait, poils, carcasse, ou viande, ou autres produits dérivés de ces derniers, et permettant de contrôler, voire de certifier, l'appartenance ou la non-appartenance de l'animal sur lequel a été prélevé ledit échantillon biologique à une population ou race de mammifères ruminants, ce procédé comprenant :

– une étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, à savoir des allèles *SI*, et/ou *si*, et/ou *si*<sub>1</sub>, et/ou de fragments de ces formes alléliques, spécifiques d'une population ou race de mammifères ruminants déterminés, et susceptibles d'être présents dans ledit échantillon biologique,

– une étape de détection desdites formes alléliques ou fragments de ces dernières.

17. Procédé d'identification selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'étape d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*, ou des fragments de ces formes alléliques, est effectué à l'aide d'un couple d'amorces selon la revendication 14 ou 15.

18. Procédé d'identification selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que :

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race charolaise ou ayant au moins un ascendant de race charolaise,

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *si<sub>1</sub>* dans l'échantillon biologique étudié, permet de certifier que ledit échantillon provient d'un animal appartenant à la race simmental ou ayant au moins un ascendant de race simmental,

– la détection d'un génotype comprenant l'allèle *SI*, permet de certifier que ledit échantillon ne provient pas d'un animal de la race charolaise.

19. Kit pour la mise en oeuvre d'un procédé selon l'une des revendications 16 à 18, caractérisé en ce qu'il comprend au moins un couple d'amorces selon la revendication 14 ou 15, et le cas échéant les réactifs nécessaires à la mise en oeuvre de la réaction d'amplification du nombre de copies des différentes formes alléliques du gène *SILVER*.

		1/9																	
		5' UTR																	
-29	GGTCTTTGGTTGCTGGAAGGAAGAACAGG	1	M	D	L	V	L	R	K	Y	L	L						10	
SIL5	GGTCTTTGGTTGCTGGAAGGAAGAACAGG	ATG	GAT	CTG	GTG	CTG	AGA	AAA	TAC	CTT	CTC							30	
	H V A L M G V L L A V R T T E G P R																	28	
	CAT GTG GCT CTG ATG GGT GTT CTT CTG GCT GTA AGG ACC ACA GAA GGA CCC AGA																	84	
	D R D W L G V S R Q L R I K A W N R																	46	
	GAC AGG GAC TGG CTT GGT GTC TCA AGG CAG CTC AGA ATT AAA GCA TGG AAC AGA																	138	
	Q L Y P E W T E S Q G P D C W R G G																	64	
	CAG CTG TAT CCA GAG TGG ACA GAA AGC CAG GGG CCT GAC TGC TGG AGA GGT GGC																	192	
	H I S L K V S N D G P T L I G A N A																	82	
	CAC ATA TCC CTG AAG GTC AGC AAT GAT GGG CCT ACA CTG ATT GGG GCA AAT GCT																	246	
	S F S I A L H F P K S Q K V L P D G																	100	
	TCC TTC TCT ATT GCC TTG CAC TTT CCT AAA AGC CAA AAG GTG CTG CCA GAT GGG																	300	
	Q V I W A N N T I I N G S Q V W G G																	118	
	CAG GTC ATC TGG GCC AAC AAC ACC ATC ATC AAT GGG AGC CAG GTG TGG GGA GGA																	354	
	Q L V Y P Q E P D D T C I F P D G E																	136	
	CAG CTG GTA TAT CCC CAA GAA CCT GAT GAT ACC TGC ATC TTC CCC GAT GGG GAG																	408	
	P C P S G P L S Q K R C F V Y V W K																	154	
	CCC TGC CCT TCT GGC CCT CTA TCT CAG AAA AGA TGC TTT GTT TAT GTC TGG AAG																	462	
	T W D Q Y W Q V L G G P V S G L S I																	172	
	ACC TGG GAC CAA TAC TGG CAA GTT CTG GGG GGC CCA GTG TCT GGA CTG AGC ATC																	516	
	G T D K A M L G T Y N M E V T V Y H																	190	
	GGG ACA GAC AAG GCA ATG CTG GGC ACA TAT AAC ATG GAA GTG ACT GTC TAC CAC																	570	
	R R G S Q S Y V P L A H S S S A F T																	208	
	CGC CGG GGG TCC CAG AGC TAT GTG CCC CTC GCT CAC TCC AGT TCA GCC TTC ACC																	624	
	I T D Q V P F S V S V S Q L Q A L D																	226	
	ATT ACT GAC CAG GTG CCC TTC TCT GTG AGT GTG TCT CAG CTG CAG GCC TTG GAT																	678	
	G R N K R F L R K Q P L T F A L Q L																	244	
	GGA AGG AAC AAG CGC TTC CTG AGA AAG CAG CCT CTG ACC TTT GCC CTC CAG CTC																	732	
	H D P S G Y L A G A D L S Y T W D F																	262	
	CAT GAT CCC AGT GGC TAT TTG GCT GGG GCT GAC CTT TCC TAC ACC TGG GAC TTT																	786	
	G D S T G T L I S R A L T V T H T Y																	280	
	GGT GAC AGT ACA GGG ACC CTG ATC TCT CGG GCA CTC ACG GTC ACT CAC ACT TAC																	840	
	L E S G P V T A Q V V L Q A A I P L																	298	
	CTA GAG TCT GGC CCA GTC ACT GCA CAG GTG GTG CTG CAG GCT GCC ATT CCT CTC																	894	
	T S C G S S P V P G T T D R H V T T																	316	
	ACC TCC TGT GGC TCC TCT CCA GTT CCA GGC ACT ACA GAT AGG CAT GTG ACA ACT																	948	
	A E A P G T T A G Q V P T T E V M G																	334	
	GCA GAG GCT CCT GGA ACC ACA GCT GGC CAA GTG CCT ACT ACA GAA GTC ATG GGC																	1002	
	T T P G Q V P T A E A P G T T V G W																	352	
	ACC ACA CCT GGC CAG GTG CCA ACT GCA GAG GCC CCT GGC ACC ACA GTT GGG TGG																	1056	
	V P T T E D V G T T P E Q V A T S K																	370	
	GTG CCA ACC ACA GAG GAT GTA GGT ACC ACA CCT GAG CAG GTG GCA ACC TCC AAA																	1110	
	V L S T T P V E M P T A K A T G R T																	388	
	GTC TTA AGT ACA ACA CCA GTG GAG ATG CCA ACT GCA AAA GCT ACA GGT AGG ACA																	1164	

Figure 1

2/9

P	E	V	S	T	T	E	P	S	G	T	T	V	T	Q	G	T	T	406	
CCT	GAA	GTG	TCA	ACT	ACA	GAG	CCC	TCT	GGA	ACC	ACA	GTT	ACA	CAG	GGA	ACA	ACT	1218	
P	E	L	V	E	T	T	A	G	E	V	S	T	P	E	P	A	G	424	
CCA	GAG	CTG	GTG	GAG	ACC	ACA	GCT	GGA	GAG	GTG	TCC	ACT	CCT	GAG	CCT	GCG	GGT	1272	
S	N	T	S	S	F	M	P	T	E	G	T	A	G	S	L	S	P	442	
TCA	AAT	ACT	AGC	TCA	TTC	ATG	CCT	ACA	GAA	GGT	ACT	GCA	GGC	TCC	CTG	AGT	CCC	1326	
L	P	D	D	T	A	T	L	V	L	E	K	R	Q	A	P	L	D	460	
CTG	CCG	GAT	GAC	ACT	GCC	ACC	TTA	GTC	CTG	GAG	AAG	CGC	CAA	GCC	CCC	CTG	GAT	1380	
C	V	L	Y	R	Y	G	S	F	S	L	T	L	D	I	V	Q	G	478	
TGT	GTT	CTG	TAT	CGC	TAT	GGC	TCC	TTT	TCC	CTC	ACC	CTG	GAC	ATT	GTC	CAG	GGT	1434	
I	E	S	A	E	I	L	Q	A	V	S	S	S	E	G	D	A	F	496	
ATT	GAG	AGT	GCT	GAG	ATC	CTA	CAG	GCT	GTG	TCA	TCC	AGT	GAA	GGA	GAT	GCA	TTT	1488	
E	L	T	V	S	C	Q	G	G	L	P	K	E	A	C	M	D	I	514	
GAG	CTG	ACT	GTG	TCT	TGC	CAA	GGC	GGG	CTA	CCC	AAG	GAA	GCC	TGC	ATG	GAC	ATC	1542	
S	S	P	G	C	Q	L	P	A	Q	R	L	C	Q	P	V	P	P	532	
TCA	TCG	CCA	GGG	TGT	CAG	CTG	CCT	GCC	CAG	CGG	CTG	TGT	CAG	CCT	GTG	CCC	CCC	1596	
S	P	A	C	Q	L	V	L	H	Q	V	L	K	G	G	S	G	T	550	
AGC	CCA	GCC	TGC	CAG	CTG	GTT	TTG	CAC	CAG	GTA	CTG	AAG	GGT	GGC	TCA	GGG	ACC	1650	
Y	C	L	N	V	S	L	A	D	A	N	S	L	A	M	V	S	T	568	
TAC	TGC	CTC	AAT	GTG	TCT	TTG	GCT	GAT	GCC	AAT	AGC	CTG	GCG	ATG	GTC	AGC	ACC	1704	
<b>SIL3</b> →																			
Q	L	V	M	P	G	Q	E	A	G	L	R	Q	A	P	L	F	V	586	
CAG	CTT	GTC	ATG	CCT	GGG	CAA	GAA	GCA	GGC	CTC	AGG	CAG	GCT	CCT	CTG	TTC	GTG	1758	
G	I	L	L	V	L	T	A	L	L	L	A	S	L	I	Y	R	R	604	
GGC	ATC	TTG	CTG	GTG	CTA	ACA	GCT	TTG	TTG	CTT	GCA	TCT	CTG	ATA	TAC	AGG	CGA	1812	
R	L	M	K	Q	G	S	A	V	P	L	P	Q	L	P	H	G	R	622	
AGA	CTT	ATG	AAG	CAA	GGC	TCA	GCA	GTC	CCC	CTT	CCC	CAG	CTG	CCA	CAC	GGT	AGA	1866	
T	Q	W	L	R	L	P	W	V	F	R	S	C	P	I	G	E	S	640	
ACC	CAG	TGG	CTA	CGT	CTG	CCC	TGG	GTC	TTC	CGC	TCT	TGC	CCC	ATT	GGT	GAG	AGC	1920	
K	P	L	L	S	G	Q	Q	V	*									<b>SIL7</b>	649
AAA	CCC	CTC	CTC	AGT	GGA	CAG	CAG	GTC	TGA	GTG	CTC	TTA	TGT	GAA	GTC	ATG	ATT	1974	
<b>SIL4</b> →																			
TAC	CCA	GGT	GGA	CAG	CAA	GGC	CTG	TCT	TTT	CTC	TGG	TCT	TCC	CTC	AGA	GAC	TAC	2028	
<b>SIL6</b> ←																			
CAT	TGC	CTG	AAA	TAA	AGA	CTC	AGA	ACT	TG									<b>SIL9</b>	2057
<b>3'UTR</b>																			

Figure 1 (suite)

3/9

SIL10

GTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTGGTGCTGAGAAAATACCTTCTCCATGTGGCTCTGATGGGTGTTCTTCTGGC 80  
 TGTAAGGACCACAGAAGGTGAGTGTGGGATGTTGGACATGAACAAGTGTGAATTTGGGGTTGCACACCTGCTCTGGTTTT 160  
 TCTCTCCCTAAAATGGAAGATATCAGTAGTGCTTCAGGTGTCTCCACCCATTTGATTTAGTGAGGACATGGGCAACTGA 240  
 GCTCCCTCCCCACATGAAGATTTGGGTGCATGTGTGTTCAAGGCACTTGGGACTGAACCTGAAAACAACCCCATCTACCTG 320  
 GATGGGTGAGAGAACAGTATGTCTCCGTGGCCCTAATTTTGAGATGCTCTGAATAGTGAGCTGGAACATGGGTGCCAAGG 400  
 TAGTAAATGAGTGGAACTCATTTAGGCTTTGTCTCAGGCACTTGGGATAGGGTATTTAGGAGATAGAGAAAGATAGGA 480  
 GATAGGAGAAAGGAGAAAGAGGATGTGGTATTGGATAGAAGGGTAATGAGGCACCTCATCCCCTCTTTGGGATGGGCATG 560  
 GGTGAACACAGCCCAGGCTTTTGTCTGGGGCTGGAAGAGACAGGCAGAAGGGTCTCAGCTGAGCATCACATGAAAGGGC 640  
 TCTGGGGGATTGGGGCCTCGTGACAGGAGCAAGCGGGTGGGGTGGGGATGGTGAGAGGGTCTGGAATGTCCCGTGCTGC 720  
 TCTGAGGAGGGAGGATTGGGAGTGGAGAAAGAATGGGGCATCTTATGATTCTCTTGTCTTGTGGTGAAGTATTCAGTGG 800  
 GATAATTCTAGATCCTCCCCAAGAGAATCAACCAGGTTTCTGGTACATGTTAGAGATGGAGTGAGGATAGTCTGTGATG 880  
 TGCAGAAATATCTACATTGTACCCCAAGTCCCTTTCTCTAGATCCCTGGTCTCACAGACTTCTTGGAACTTCTCCTTG 960  
 ATCTGACTTCCTCATTCATGGTGTCAATTTCAAGTCTTATTCTTTTACTATGTTTCTTATTGTATTCTGGAATATCCTG 1040  
 TTCATATGTGTCCACCAAGGCTCTTAATATGTTGTGCTTACTTTTGGATCCAGATTTTAAATCATAAGAAGACATT 1120  
 TTTATATAGTTCATGAAATTTTGCATGGACTGAGTTTGATAATTTTGTTTAGTGTGAATTAACATTGTGTTTATTTAAGA 1200  
 AAAAAAATATTTTTTACAGAAACCTACTGAATTTGTAGGGTTTTAAAATAACATGATGTCTGGGATTGCTTTTGAAT 1280  
 GCTTCAGCCAAAAACAAACGAACAACAAAAATAAGGATAGATAAAGCAAATGTGACAAAATGCTGATAGTTGTTGGAC 1360  
 CTTGGGGAGACACATGCAGAGCCATCACATCACTTTTTTTCAGACATCTTCTTGGTCAGTTATAATCATTTTGTTTGTC 1440  
 CCCACTCCCAATTTCTACTTGCCTCTAGTCCATCCTCCTCACTGCTTGCCAAAGTGATCCTTCTAAACACAAATCTGAT 1520  
 CATATTCAAAAAGCTTTTGAAGGGTAAGTTTATGGTATATGCCATATATCAGTACAACAAACAAAATCGTCTGAGGTGC 1600  
 CGTTGCCTACAGGATAAAGTCCAACTCCTTTGCCTGGCACTCCAAGCCCCACTCTATCTTCTTGGCCTCATCTCTCAT 1680  
 GATGTACATCAGCCACATTGCTAGTGTCTGCTCATGGCCTCTGCCTAGAATGCTTTATGCCCCAGCCAACTATTTACTG 1760  
 TCTTCTTCAGTCGACCAGAGTGCAATTTACCTGTTTAAAACTATCATTTTGTATACATTGTGCATGTCTATTATGGCT 1840  
 CATATTAAGCAATGCCTTGGATTATAGTAATTTATGTATATGTCTATTTTCATATACTTTAACCTGAACCCCTCAGAACC 1920  
 ATTTCTTTTTCATTTCTTAAGTCTTTGCACCTAGCCAGTGCCTGGTACGTCGTGGGTATTCAGTAGATTAAATGCAC 2000  
 TTTAAGGAACTTCCCTTGTGTCCATCAAGTGGCTAAGGCTCTGTGCTCCCAATGCAGGGGACCAGGGTTCAATCTCAGG 2080  
 TCAGGGAAGTATGATCCACAGGTCACTAAGAGTTTGCAAGCCACAACCTACCTGACCTCACATGCCACAACATAATCGA 2160  
 AGATCCCTCGTGCTGCAACTAAGTCTAGTGCAGTTAAATATATTTTTTTAATGCACTTTGAATGTGAGAATGAATGATG 2240  
 TGTACAGACACTGTTGTCCCTGAGAAGGGAGTGAGTAATGATTTGAGGGCCCTCATAGTATATCTTCTTTTTTAGGAC 2320  
 CCAGAGACAGGGACTGGCTTGGTGTCTCAAGGCAGCTCAGAAATTAAGCATGGAACAGACAGCTGTATCCAGAGTGGACA 2400  
 GAAAGCCAGGGGCTGACTGCTGGAGAGGTAGGAACCTGGCAATTTCCAGGGAGGATATGGTGAAATGGGTGGGGAGGG 2480  
 GAACGGGGTTGAATGTACTTAGGAAGATAGGGAAGGAAAAGGCATACAGGGAGGAGAAGCCAAGGAGCTAATTAATGCAG 2560  
 CTGCCCTTTTCAGGTGGCCACATATCCCTGAAGGTGACGAATGATGGGCCTACACTGATTGGGGCAAATGCTTCCTTCTC 2640  
 TATTGCCTTGCACTTTCTTAAAGCCAAAAGGTGCTGCCAGATGGGCAGGTCATCTGGGCCAACACACCATCATCAATG 2720  
 GTGAGTACCTCTCCGCCCTCTTCCCAAGGTCCAGAATCCCTGGTATCCCAATGAGCTCAAGGAATCCTCCTCCTCTTT 2800  
 TTTTTTTTTTTTTTACAAATTATATATGTAACACATATCACTGCAGAAAAATTAGAAAACACAGATAAACCAAAAAAGA 2880

Figure 2

4/9

AAAAAATTATAGTTCCCAAAATGGGGCACAGAAGACCCAGTGGACATAGAAGTTGGATAGACTTGGATTAACTGGTT 2960  
 ACCAGTATGTGACCCCTGGACAAGTCACTGAATTGTTTTGTTCTTCCATTCCCTTATCTATAGAATGGGGATGATAACACT 3040  
 TTAAAAGGTTCTTGTAAAGATTAAATGTGATAATATATAAAGATTTTAGCATAATGCCTGCCCTGTGCTGTGCTTAGTA 3120  
 CCTTAGTTTAGACGCTTGGCAACCCCATGGACTGTAGCCACCAGGCTCCTCTGTCCATGTGGATTCTGCAGGCAAGAAT 3200  
 ACTGGAGTGGGTCACCATGCACTCCTCCAGGGGATCTTCCCACTCAGGGATCGAACCCAGGTCCTAGCCTACAGTATTA 3280  
 ATTGATGCTGTTATTTTACTTTTATCCCACTAGCTAGAGCACATCATCCTAGACATTTTGATACATGGCCTACCAATTT 3360  
 GTGTCCAGTGTAAAGATATACATGTGTGTGCTCAGTGGCTCAGTCGTGTGACTCTTTGCAACCCCATGGACTGTAGCC 3440  
 CGCGAAAGCTCCTCTGCCCATGGGATTGCCAGCCAAGAATACTGGAGCAGGTTGCCATTTCTTCTCCAGGGGATCTTT 3520  
 CAACACAGGGATTGAATCCTTGTCTCCTGTGTTTCTGCAATTGGCAGGTGTATTCTTTACCACTGAGCCACCTGGGAAAC 3600  
 CCCTTAAGTATATACATAAAATCTTTTATAGTTTCCATTCTCCCTTCTACCACTCCAAATAGGTTATACCAAGGAGAAT 3680  
 GTATTTTGGTAGCTAGGCAGTATTCTGGAGCCCTCTCTGGGAGTCATGTTAAAGGTTTGGTGTACAGTGAGGAATGC 3760  
 CAGGGATTGAGGGAGACTTGCTGTCTTCTTTTACGGGAGCCAGGTGTGGGGAGGACAGCTGGTATATCCCAAGAACCTG 3840  
 ATGATACCTGCATCTTCCCGATGGGGAGCCCTGCCCTTCTGGCCCTCTATCTCAGAAAAGATGCTTTGTTTATGCTGG 3920  
 AAGACCTGGGGTAAGAGTTTCCCTTCTCTGGCCTGTCACTTCACTTAAATTCACCTCTTCTTACCTGATCCCTTTCTT 4000  
 TTGGTCTCATCCTTAAATCTGTGAGTTTCCCTAATCTTCACTTCCCCCATGACTCCTTCTTCTTCCACAGCACCTAGTC 4080  
 AACTCTATTATACTTCTTCTGGGAGCCCTGCTCCAATTATAGTCCCATCCCATGGACCCTCTCATAAGGACTTTTTTCC 4160  
 TGCCCAACATATGCAAGCTTAACTCTCTGAAATAACCATCCTTGATACATCTCCTGACCTTCTTCTCTGGTTCCATCT 4240  
 CTAACCCTGCCCCAGTCTCCTTTGACCAGTAACCCCTTCCCTACTCTTCTTCCAAAACCTCAGACCAATACTGGCAA 4320  
 GTTCTGGGGGGCCAGTGTCTGGACTGAGCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGGCACATATAACATGGAAGTGAAGTGT 4400  
 CTACCACCGCCGGGGTCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTGGAAGGACTGAG 4480  
 GAGGGGACAAGGCCAGTTGAGGGCAGGAGAAGGTGGGGAGGCTGGGCTGGACAGGAAAGGGGAAAGAGGAAATGGTGTG 4560  
 TAACCTTACAGGGGCAGAACCAGGAAGATGTGGGCAGAGGATGTGGGGCTTGGAGCCCCTGAAGGGCCAGGCAGCTTGG 4640  
 GTTGGTTGAAAAATATGGCTGTGAAAGAAGAAGCTGACAGAAAGAAGAACTTATGGTTCTCACTTCTCTGACTCCAATC 4720  
 CCAGACCAAGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTGTCTCAGCTGCAGGCCTTGGATGGAAGGAACAAGCGCTTCTCTGAGAAAGCA 4800  
 GCCTCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCAGTGGCTATTTGGCTGGGGCTGACCTTCTTACACCTGGGACTTTG 4880  
 GTGACAGTACAGGGACCTGATCTCTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCCACTCACTGCACAG 4960  
 GTGGTGCTGCAGGCTGCCATTCTCTCACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCAGGCACTACAGATAGGCATGTGACAAAC 5040  
 TGCAGAGGCTCCTGGAACCAAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAGAAGTCATGGGCACCACACCTGGCCAGGTGCCAACTG 5120  
 CAGAGGCCCTTGGCACCACAGTTGGGTGGGTGCCAACACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCC 5200  
 AAAGTCTTAAGTACAACACCAGTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAGTGTCAACTACAGAGCC 5280  
 CTCTGGAACCAAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGGAGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTG 5360  
 CGGGTTCAAATACTAGCTCATTTCATGCCTACAGAAGGTACTGCAGGTAAGGGGGCCACCATGAATGAGTTCATAGAGGTG 5440  
 GGGCATTTGTACAGCTCTGAAGACCTGAAAGAATTGCTCAGGACCCAGATGTTACTCAATCCTTAGCTTAGCAGTGGAG 5520  
 TCCCTCAGAATCTTCACTGGTTTAAACCCCTAAGTCCCTCTTAATGGCACAGAATAGATCCAGAGTTCAGGAAACC 5600  
 AGGGTCTTCTCCTAGGCCAGGGGTAGAGAGCTTATTCTCTTCTTCTGAGAGAAGTTCAGGAAGCAGTGTGTGATCATT 5680  
 GGTGGTGTGCTCAGTCATGTCTGACTCTTGTGACCTCATGGACTATGGCCACCAGGCTCCTCTGTCCATAGAATTCT 5760

Figure 2 (suite 1)

5/9

CCAGGCAAGAACACTGGAGTGGGTGGCCATTTCCTTCTCCAGGGGATTTCCCTGCCAGGGATTAAACCCGAATTGGCA 5840  
 GGTGGATTCTTTACCCGAGCCACCTAGAAAAGTCCCATGTGATCATTAGATAATACTTATACCTCATTTTCTGATTAAGTG 5920  
 TAAACACAGAAATCTTTCTGACACCACTTCCCACCCCTGGATTCCCATCCCAAAGTAGGTTTACCTGGAATTGTGGTAGG 6000  
 AATACTAAAAAGGGAGAAGTGAGATAGTGACACTATGACTTAACACATGTCAAATGTCTGACCCAGGACCTGGCACAGTG 6080  
 TAGGGTGTGATAAACATTTGGGATGTCTAAAATTCTGACTCTAACCTGTGACTCTGGGGCAGTCATTTCTCTTGGGCCT 6160  
 TTCTTTATCTTAAAAATGAGAGTTTCCAGCTCTTGTCTGATTCTAAGCCTGGATCCAGTAGCTCTGACTCTACCTGGAA 6240  
 AAATGCTTGTGTTGGGCCTGTTTTTCAGGTTAGTCATTTGCTTTTTGACTTTGCCTCTTTAATCCTCTCCTCCAGGCTCCCTG 6320  
 AGTCCCTGCGGATGACACTGCCACCTTAGTCCTGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGG 6400  
 CTCCTTTTCCCTCACCTGGACATTGTCCGTGAGTCTTGCCCTACATTGTCCGTAAGCTGGTGGAGGGAGGCGTGTGCTGC 6480  
 TTAGGGTTGCCAGTGGAAGCACACCTTGAAGGAATTACTACCTGGACAAGGAGAATACCCAGATCCCAGGGGTTTCA 6560  
 TATGAAGGCAGAATGGGATTAGGGAGGCAGCCGAGGACCTTCTGGCCATGGGCCTTGGGGGAGGATAAGTAGAGGAGT 6640  
 CTCAGACTTAAAAAATCTTGCAACTTTGCAGAGGGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTCTATCCAGTGAAG 6720  
 GAGATGCATTTGAGCTGACTGTGTCTTGCCAAGGCGGGTGAGTGTCACGTTGCCCTGAGAACTCCTGGGGTGACTGC 6800  
 TGTCTGTCTCTGCTGTCTAGTGTCCCTTCCAGATTCCCTGACGTAAGCTGACATCTCTCCAGGCTACCCAAGGAAG 6880  
 CCTGCATGGACATCTCATCGCCAGGGGTGCAGCTGCCTGCCAGCGGCTGTGTCTAGCCTGTGCCCCCAGCCAGCCTGC 6960  
 CAGCTGTTTTGCAACAGGTACTGAAGGGTGGCTCAGGGACCTACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCT 7040  
 GCGCATGGTCAGCACCCAGCTTGTCTGCTGCTAGGTAGTTGGACAAGAGGTAGGATGAAGACACGGGGAGATGGTAGA 7120  
 GGTTACCTACTAGAGGAAGCAGACACTGAATGCAGCCGTATCTGGGATTCCACCCATAGGGCAAGAAGCAGGCCCTCAGGC 7200  
 AGGCTCCTCTGTCTGTTGGGCATCTTGCTGGTGCTAACAGCTTTGTTGCTTGCATCTCTGATATACAGGTGAGATCCCCGC 7280  
 CATCCTGCTCCCACTCCTTTACCCCTTATTACCACCACCACTCTTCTCATGGGAAGAAGAAACCACCAACCCCTTTGGG 7360  
 AAAGTGTAGAGTCCAAGAAAGAGCCAGACTTGGAAGTTCAACAGGTCTAGGCTGCAGTCTTGTCTGGTGGGACCCCTGGGG 7440  
 AAGTCCATTAACCCCTTCTGAGCCACTGAAAAGTAGGAAACATAATACCTGTCTGTGGGGCTGTTTTTCAGGGCTCTAGAC 7520  
 AATGTGAGTAAACACCTGGTTCTGAAACAAAAGTGAATAAATGATGATCTCAATGACTGTGTTATGAATAATATCAA 7600  
 CAGTGGAGAAGAAGTCAAGTGAAGTCTCCACCTGCCAGAAAGGCAATCCCTAGGCCTGGAGGGCTGAGGTCTCTCA 7680  
 AAGCAGGGAAGCCTGTAGGGTGAGAGGGAAATGGTCAGAGCTTACCATAAACATAAGAGAGGATAAACCCCTGTTGGTGAG 7760  
 AAGAGGAGGGAGCCAGGATCAAGACCAAGTCAACCTGGGTTATGGTTTAGTCTTTTTTTTTTAGAGAAGCACAAAGAGGT 7840  
 TGCCATTGACCACCACTAACCAGTATCCCTGCTTTTCTCCCAATATCAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCTCAGCAGTC 7920  
 CCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAACCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGGTCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAG 8000  
 CAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAGTGCTCTTATGTGAAGTCATGATTTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGT 8080  
 CTTTCTCTGGTCTTCCCTCAGAGACTACCATTTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 8138

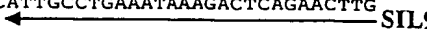


Figure 2 (suite 2)

6/9

cDNA CH	GGTCTTTGGTTGCTGGAAGGAAGAACAGGATGGATCTGGTGCTGAGAAAATACCTTCTCC	60
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGTGGCTCTGATGGGTGTTCTTCTGGCTGTAAGGACCACAGAAGGACCCAGAGACAGGG	120
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ACTGGCTTGGTGTCTCAAGGCAGCTCAGAATTAAAGCATGGAACAGACAGCTGTATCCAG	180
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	AGTGGACAGAAAGCCAGGGGCGCTGACTGCTGGAGAGGTGGCCACATATCCCTGAAGGTCA	240
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	GCAATGATGGGCGCTACACTGATTGGGGCAAATGCTTCCTTCTCTATTGCCTTGCACTTTC	300
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	CTAAAAGCCAAAAGGTGCTGCCAGATGGGCAGGTCATCTGGGCCAACAAACACCATCATCA	360
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGGGAGCCAGGTGTGGGGAGGACAGCTGGTATATCCCAAGAACCTGATGATACCTGCA	420
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	TCTTCCCCGATGGGGAGCCCTGCCCTTCTGGCCCTCTATCTCAGAAAAGATGCTTTGTTT	480
cDNA RPE1	-----	
cDNA CH	ATGTCTGGAAGACCTGGGACCAATACTGGCAAGTTCTGGGGGGCCAGTGCTGGACTGA	540
cDNA RPE1	-----CCAATACTGGCAAGTTCTGGGGGGCCAGTGCTGGACTGA	41
	*****	
cDNA CH	GCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGGCACATATAACATGGAAGTGACTGTCTACCACC	600
cDNA RPE1	GCATCGGGACAGACAAGGCAATGCTGGGCACATATAACATGGAAGTGACTGTCTACCACC	101
	*****	
cDNA CH	GCCGGGGGTCCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTG	660
cDNA RPE1	GCCGGGGGTCCCAGAGCTATGTGCCCTCGCTCACTCCAGTTCAGCCTTCACCATTACTG	161
	*****	
cDNA CH	ACCAGGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTGTCTCAGCTGCAGGCCTTGGATGGAAGGAACAAGC	720
cDNA RPE1	ACCAGGTGCCCTTCTCTGTGAGTGTGTCTCAGCTGCAGGCCTTGGATGGAAGGAACAAGC	221
	*****	
cDNA CH	GCTTCCTGAGAAAGCAGCCTCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCCAGTGGCTATT	780
cDNA RPE1	GCTTCCTGAGAAAGCAGCCTCTGACCTTTGCCCTCCAGCTCCATGATCCCAGTGGCTATT	281
	*****	
cDNA CH	TGGCTGGGGCTGACCTTTCCTACACCTGGGACTTTGGTGACAGTACAGGGACCCTGATCT	840
cDNA RPE1	TGGCTGGGGCTGACCTTTCCTACACCTGGGACTTTGGTGACAGTACAGGGACCCTGATCT	341
	*****	
cDNA CH	CTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCCAGTCACTGCACAGGTGG	900
cDNA RPE1	CTCGGGCACTCACGGTCACTCACACTTACCTAGAGTCTGGCCCAGTCACTGCACAGGTGG	401
	*****	
cDNA CH	TGCTGCAGGCTGCCATTTCCTCTACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCAGGCACTACAG	960
cDNA RPE1	TGCTGCAGGCTGCCATTTCCTCTACCTCCTGTGGCTCCTCTCCAGTTCAGGCACTACAG	461
	*****	

Figure 3



7/9

cDNA CH	ATAGGCATGTGACAACTGCAGAGGCTCCTGGAACCACAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAG	1020
cDNA RPE1	ATAGGCATGTGACAACTGCAGAGGCTCCTGGAACCACAGCTGGCCAAGTGCCTACTACAG	521
*****		
cDNA CH	AAGTCATGGGCACCAACCTGGCCAGGTGCCAACTGCAGAGGCCCTGGCACCACAGTTG	1080
cDNA RPE1	AAGTCATGGGCACCAACCTGGCCAGGTGCCAACTGCAGAGGCCCTGGCACCACAGTTG	581
*****		
cDNA CH	GGTGGGTGCCAACCACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCCAAAG	1140
cDNA RPE1	GGTGGGTGCCAACCACAGAGGATGTAGGTACCACACCTGAGCAGGTGGCAACCTCCAAAG	641
*****		
cDNA CH	TCTTAAGTACAACACCACTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAG	1200
cDNA RPE1	TCTTAAGTACCACACCACTGGAGATGCCAACTGCAAAAGCTACAGGTAGGACACCTGAAG	701
*****		
cDNA CH	TGTCAACTACAGAGCCCTCTGGAACCACAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGG	1260
cDNA RPE1	TGTCAACTACAGAGCCCTCTGGAACCACAGTTACACAGGGAACAACCTCCAGAGCTGGTGG	761
*****		
cDNA CH	AGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTGCGGGTTCAAATACTAGCTCATTCA	1320
cDNA RPE1	AGACCACAGCTGGAGAGGTGTCCACTCCTGAGCCTGCGGGTTCAAATACTAGCTCATTCA	821
*****		
cDNA CH	TGCCTACAGAAGGTACTGCAGGCTCCCTGAGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAG	1380
cDNA RPE1	TGCCTACAGAAGGTACTGCAGGCTCCCTGAGTCCCCTGCCGGATGACACTGCCACCTTAG	881
*****		
cDNA CH	TCCTGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGGCTCCTTTTCCC	1440
cDNA RPE1	TCCTGGAGAAGCGCCAAGCCCCCTGGATTGTGTTCTGTATCGCTATGGCTCCTTTTCCC	941
*****		
cDNA CH	TCACCTGGACATTGTCCAGGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTATCCA	1500
cDNA RPE1	TCACCTGGACATTGTC---AGTATTGAGAGTGCTGAGATCCTACAGGCTGTGTATCCA	998
*****		
cDNA CH	GTGAAGGAGATGCATTTGAGCTGACTGTGCTTGCCAAGGCGGGCTACCCAAGGAAGCCT	1560
cDNA RPE1	GTGAAGGAGATGCATTTGAGCTGACTGTGCTTGCCAAGGCGGGCTACCCAAGGAAGCCT	1058
*****		
cDNA CH	GCATGGACATCTCATCGCCAGGGTGTGAGCTGCCTGCCAGCGGCTGTGTGAGCCTGTGC	1620
cDNA RPE1	GCATGGACATCTCATCGCCAGGGTGTGAGCTGCCTGCCAGCGGCTGTGTGAGCCTGTGC	1118
*****		
cDNA CH	CCCCAGCCCAGCCTGCCAGCTGGTTTTGCACCAGGTACTGAAGGTTGGCTCAGGGACCT	1680
cDNA RPE1	CCCCAGCCCAGCCTGCCAGCTGGTTTTGCACCAGGTACTGAAGGTTGGCTCAGGGACCT	1178
*****		
cDNA CH	ACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCTGGCGATGGTCAGCAGCCAGCTTG	1740
cDNA RPE1	ACTGCCTCAATGTGTCTTTGGCTGATGCCAATAGCCTGGCGATGGTCAGCAGCCAGCTTG	1238
*****		
cDNA CH	TCATGCCTGGGCAAGAAGCAGGCCTCAGGCAGGCTCCTCTGTTCGTGGGCATCTTGCTGG	1800
cDNA RPE1	TCATGCCTGGGCAAGAAGCAGGCCTCAGGCAGGCTCCTCTGTTCGTGGGCATCTTGCTGG	1298
*****		
cDNA CH	TGCTAACAGCTTTGTTGCTTGATCTCTGATATACAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCT	1860
cDNA RPE1	TGCTAACAGCTTTGTTGCTTGATCTCTGATATACAGGCGAAGACTTATGAAGCAAGGCT	1358
*****		
cDNA CH	CAGCAGTCCCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAAGCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGG	1920
cDNA RPE1	CAGAAGTCCCCCTTCCCCAGCTGCCACACGGTAGAAGCCAGTGGCTACGTCTGCCCTGGG	1418
*** *****		

Figure 3 (suite 1)

8/9

```
cDNA CH      TCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAGCAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAG 1980
cDNA RPE1    TCTTCCGCTCTTGCCCCATTGGTGAGAGCAAACCCCTCCTCAGTGGACAGCAGGTCTGAG 1478
*****

cDNA CH      TGCTCTTATGTGAAGTCATGATTTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGTCTTTTCTCTGGT 2040
cDNA RPE1    TGCTCTTATGTGAAGTCATGATTTACCCAGGTGGACAGCAAGGCCTGTCTTTTCTCTGGT 1538
*****

cDNA CH      CTTCCCTCAGAGACTACCATTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 2086
cDNA RPE1    CTTCCCTCAGAGACTACCATTGCCTGAAATAAAGACTCAGAACTTG 1584
*****
```

Figure 3 (suite 2)

Prot. CH Prot. RPE1	MDLVLRKYLHVALMGVLLAVRTTEGPRDRDWLGVSRLRIKAWNRLYPEWTESQGPDC 60 -----
Prot. CH Prot. RPE1	WRGGHISLKVSNDBGPTLIGANASFSIALHFPSQKVLDPDGQVIWANNTIINGSQVWGGQL 120 -----
Prot. CH Prot. RPE1	VYPQEPDDTCIFPDGEPSPGSLSQKRCFVYVWKTWDQYWQVLGGPVSGLSIGTDKAMLG 180 -----QYWQVLGGPVSGLSIGTDKAMLG 23 *****
Prot. CH Prot. RPE1	TYNMEVTVYHRRGSQSYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLQALDGRNKRFLRKQPLTF 240 TYNMEVTVYHRRGSQSYVPLAHSSSAFTITDQVPFSVSVSQLQALDGRNKRFLRKQPLTF 83 *****
Prot. CH Prot. RPE1	ALQLHDPSGYLAGADLSYTWDFGDSGTGLISRALTVTHTYLESGPVTAAQVVLQAAIPLTS 300 ALQLHDPSGYLAGADLSYTWDFGDSGTGLISRALTVTHTYLESGPVTAAQVVLQAAIPLTS 143 *****
Prot. CH Prot. RPE1	CGSSPVPGTDRHVTTAEAPGTTAGQVPTTEVMGTTPGQVPTAEAPGTTVGWVPTTEDVG 360 CGSSPVPGTDRHVTTAEAPGTTAGQVPTTEVMGTTPGQVPTAEAPGTTVGWVPTTEDVG 203 *****
Prot. CH Prot. RPE1	TTPEQVATSKVLSTTPVEMPTAKATGRTPEVSTTEPSGTTVTQGTTPELVETTAGEVSTP 420 TTPEQVATSKVLSTTPVEMPTAKATGRTPEVSTTEPSGTTVTQGTTPELVETTAGEVSTP 263 *****
Prot. CH Prot. RPE1	EPAGSNTSSFMPTEGTAGSLSPDDTATLVLEKRAPLDCVLYRYGSFSLTLDIVQIE 480 EPAGSNTSSFMPTEGTAGSLSPDDTATLVLEKRAPLDCVLYRYGSFSLTLDIV-SIE 322 ***** **
Prot. CH Prot. RPE1	SAEILQAVSSSEGDAFELTVSCQGGLPKEACMDISSPGCQLPAQRLCQVPVPPSPACQLVL 540 SAEILQAVSSSEGDAFELTVSCQGGLPKEACMDISSPGCQLPAQRLCQVPVPPSPACQLVL 382 *****
Prot. CH Prot. RPE1	HQVLKGGSGTYCLNVSLADANSLAMVSTQLVMPGQEAGLRQAPLFGVILLVLTALLASL 600 HQVLKGGSGTYCLNVSLADANSLAMVSTQLVMPGQEAGLRQAPLFGVILLVLTALLASL 442 *****
Prot. CH Prot. RPE1	IYRRRLMKQGSVAVPLPQLPHGRTQWLRLPWVFRSCPIGESKPLLSGQQV 649 IYRRRLMKQGSVAVPLPQLPHGRTQWLRLPWVFRSCPIGESKPLLSGQQV 491 *****

Figure 4

<110> INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE AGRONOMIQUE  
<120> UTILISATION DU GENE SILVER COMME MARQUEUR  
<130> IFB 03 BT INR SILV  
<160> 11  
<170> PatentIn version 3.1  
<210> 1  
<211> 8146  
<212> ADN  
<213> Bos taurus  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (30) .. (105)  
<223>  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (2326) .. (2436)  
<223>  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (2582) .. (2728)  
<223>  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (3804) .. (3938)  
<223>  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (4315) .. (4476)  
<223>  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (4733) .. (5413)  
<223>  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (6321) .. (6437)  
<223>  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (6681) .. (6765)  
<223>  
  
<220>  
<221> CDS  
<222> (6875) .. (7080)  
<223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (7188)..(7275)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (7898)..(8036)  
 <223>

<400> 1

ggtcttttggg tgctggaagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac 53  
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr  
 1 5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctt ctg gct gta ggg acc aca 101  
 Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Leu Ala Val Gly Thr Thr  
 10 15 20

gaa g gtgagtgtgg gatgttggac atgaacaagt gtgaatttgg ggttgcacac 155  
 Glu  
 25

ctgctctggt ttttctctcc ctaaaatgga agatatcagt agtgcttcag gtgtctccca 215  
 cccatttgat ttagtgagga catgggcaac tgagctccct ccccatcatga agatttgggt 275  
 gcatgtgtgt tcaggcactt gggactgaac ctgaaaacaa ccccatctac ctggatgggt 335  
 gagagaacag tatgtctccg tggccctaata tttgagatgc tctgaatagt gagctggaac 395  
 atgggtgccca aggtagtaaa atgagtggaa actcatttag gctttgtctc aggcacttgg 455  
 gatagggtat ttaggagata gagaaagata ggagatagga gaaaggagaa agaggatgtg 515  
 gtattggata gaagggtaat gaggcacctc atccccctct tgggatgggc atgggtgaac 575  
 acagcccagg cttttgttct ggggctggaa gagacaggca gaagggtctc agctgagcat 635  
 cacatgaaag ggctctgggg gattggggcc tcgtgacagg agcaaggcgg gtgggtggg 695  
 gatggtgaga gggctctggaa tgtcccgctgc tgctctgagg agggaggatt gggagtggag 755  
 aaagaatggg gcatcttatg attctcttgt tctgtgtgtg aggtattcag tgggataatt 815  
 ctagatcctc ccccaagaga atcaaccagg tttctggtac atgttagaga tggagtggag 875  
 atagtctgtg atgtgcagaa atatctacat tgtaccccag tgcccccttt ctctagatcc 935  
 ctggtctcac agacttcttg gaacttctcc ttgatctgac ttccctcatt catggtgtca 995  
 tttcaagctt tattctttta ctatgttcgt tattgtattc tggaaatata ctgttcatat 1055  
 gtgtccaccc aaggctctta atatgttgtg attttgcatg gactgagttt gataattttg 1175  
 ataagaagac atttttatat agttcatgaa attttgcag gactgagttt gataattttg 1175  
 tttagtgtga attaacattg tgtttattta agaaaaaaa atattttttt acagaaacct 1235  
 actgaatttg tagggtttta aaataacatg atgtctggga tttgcttttg aatgcttcag 1295  
 ccaaaaaaca aacgaacaac aaaaataaag gatagataaa gcaaatgtga caaatgctg 1355  
 atagtgtgtg gaccttgggg agacacatgc agagccatca catcactttt tttcagacat 1415  
 ctttcttggg cagttataat cattttgttt gtccccactc ccaatttcta cttgcctcta 1475  
 gtccatctc ctcactgctt gccaaagtga tccttctaaa acacaaatct gatcatattc 1535  
 aaaaagcttt tgaagggtaa gttttatggt atatgccata tatcagtaca acaaacaaaa 1595  
 tcgtctgagg tgccgttgcc tacaggataa agtccaaact cctttgcctg gcactccaag 1655  
 cccccactct atcttcttgg cctcatctct catgatgtac atcagccaca ttgctagtgt 1715  
 ctgctcatgg ccttctgcct agaatgcttt atgccccagc caactattta ctgtcttctt 1775  
 cagtcgacca gagtgcaatt tacctgttta aaatctatca ttttgttata cattgtgcat 1835  
 gtctattatg gctcatatta agcaatgcct tggattatag taatttatgt atatgtctat 1895  
 ttcataatac ttaacctgaa ccccttcaga accatttctt tttcatttct taagttcttt 1955  
 gcacctagcc cagtgccttg tacgtcgtgg gtattcagta gattaaaatg cactttaagg 2015  
 aacttccctt gttgtccatc aagtggctaa ggctctgtgc tccaatgca ggggaccagg 2075  
 gttcaatctc aggtcaggga actagatccc acagggtcaca actaagagtt tgcaagccac 2135  
 aactacctga cctcacatgc cacaactaat cgaagatccc tcgtgctgca actaagtcct 2195  
 agtgcagtta aatatatttt tttaatgcac tttgaatgtg agaataaatg atgtgtcaca 2255  
 gacactgttg tcccctgaga agggagtgg taatgatttg agggccctca tagtatatct 2315

3/27

tccttttttag ga ccc aga gac agg gac tgg ctt ggt gtc tca agg cag	2363
Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu Gly Val Ser Arg Gln	
30 35	
ctc aga att aaa gca tgg aac aga cag ctg tat cca gag tgg aca gaa	2411
Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr Pro Glu Trp Thr Glu	
40 45 50	
agc cag ggg cct gac tgc tgg aga g gtaggaactt ggcaatttcc	2456
Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg	
55 60	
agggaggata tgggtggaaat ggggtggggag gggaacgggg ttgaatgtac ttaggaagat	2516
aggggaaggaa aaggcataca gggaggagaa gcccaaggagc taattaatgc agctgccctt	2576
ttcag gt ggc cac ata tcc ctg aag gtc agc aat gat ggg cct aca ctg	2625
Gly Gly His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu	
65 70 75	
att ggg gca aat gct tcc ttc tct att gcc ttg cac ttt cct aaa agc	2673
Ile Gly Ala Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser	
80 85 90	
caa aag gtg ctg cca gat ggg cag gtc atc tgg gcc aac aac acc atc	2721
Gln Lys Val Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile	
95 100 105	
atc aat g gtgagtacct ctccgcctcc ttcccaagggt ccagaatccc tggatatccc	2778
Ile Asn	
110	
aatgagctca aggaatcctc ctccctctttt tttttttttt tttttacaaa ttatatatgt	2838
aacacatatt cactgcagaa aaattagaaa acacagataa accaaaaaga aaaaaaatta	2898
tagttcccca aatggggcac agaagaccca gtggacatag aagttggata gacttggatt	2958
taaactggtt accagtatgt gaccctggac aagtcactga attgttttgt tcttccattc	3018
ccttatctat agaatgggga tgataacact ttaaaagggtt ctgtgaagga ttaaaatgtg	3078
ataatatata aagatttttag cataatgcct gccctgtgct gtgcttagta ccttagttta	3138
gacgctttgc aaccccatgg actgtagccc accaggctcc tctgtccatg tggattctgc	3198
aggcaagaat actggagtgg gtcaccatgc actcctccag gggatcttcc caactcaggg	3258
atcgaacca ggtcctagcc tacagtatta attgatgctg ttattttttac ttttatccca	3318
ctagctagag cacatcatcc tagacatttt gatacatggc ctaccaattt gtgtccagtg	3378
taagaatata catgtgtgtg ctcaagtggct cagtctgtgc tgactctttg caaccccatg	3438
gactgtagcc cgcgaaagct cctctgcccc tgggattgcc cagccaagaa tactggagca	3498
ggttgcccatt tcttccctcca ggggatcttt caacacaggg attgaatcct tgtctcctgt	3558
gtttcctgca ttggcaggtg tattctttac cactgagcca cctgggaaac cccttaagta	3618
tatacacata aatcttttat agtttccatt ctcccttcta ccactccaaa taggttatac	3678
caaggagaat gtatttttgg agctaggcag tattcctgga gccctctctt gggagtcatg	3738
ttaaagggtt tggtgtacag tgaggaatgc cagggattga gggagacttg ctgtcttctt	3798
ttcag gg agc cag gtg tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct	3847
Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro	
115 120 125	
gat gat acc tgc atc ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct	3895
Asp Asp Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro	
130 135 140	
cta tct cag aaa aga tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g	3938
Leu Ser Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp	
145 150 155	

4/27

gtaagagttt cccttctctg gcctgtcatt cacacttaaa ttcacttctt cctacctgat	3998
cccctttctt ttggtctcat ccttaaattc tgtgagtttc cctaattctt acttccccca	4058
tgactccttc ctcttccaca gcacctagtc aactctatta tacttctttc tgggagccct	4118
gctccaatta tagtcccatc ccatggacc cctcataagg acttttttcc tgcccaacat	4178
atgcaagctt aaactctctg aaataaccat ccttgataca tctcctgacc ttccttctct	4238
ggttccatct ctaaccctgc cccagtctcc tttgaccagt aaccccttc cctactcttc	4298
tttccaaaaa cctcag ac caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct	4349
Asp Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser	160 165
gga ctg agc atc ggg aca gac aag gca atg ctg ggc aca tat aac atg	4397
Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met	170 175 180
gaa gtg act gtc tac cac cgc cgg ggg tcc cag agc tat gtg ccc ctc	4445
Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu	185 190 195 200
gct cac tcc agt tca gcc ttc acc att act g gtaaggactg aggaggggac	4496
Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile Thr	205 210
aaggccagtt gcagggcagg agaaggtggg gaggctgggc tggacaggaa aggggaaaga	4556
ggaaatggtg tgtaacctta caggggcaga accaggaaga tgtgggcaga gggatgtggg	4616
gcttggagcc cgtgaagggc caggcagctt gggttggttg aaaaatatgg ctgtgaaaga	4676
agaagctgac agaaagaaga acttatggtt ctcaactttct ctgactccaa tcccag ac	4734
Asp	
cag gtg ccc ttc tot gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga	4782
Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly	215 220 225
agg aac aag cgc ttc ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag	4830
Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln	230 235 240
ctc cat gat ccc agt ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc	4878
Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr	245 250 255
tgg gac ttt ggt gac agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg	4926
Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr	260 265 270 275
gtc act cac act tac cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg gtg	4974
Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val	280 285 290
ctg cag gct gcc att cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca	5022
Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val-Pro	295 300 305
ggc act aca gat agg cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca	5070
Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr	310 315 320

5/27

gct ggc caa gtg cct act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln 325 330 335	5118
gtg cca act gca gag gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr 340 345 350 355	5166
aca gag gat gta ggt acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val 360 365 370	5214
tta agt aca aca cca gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg 375 380 385	5262
aca cct gaa gtg tca act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln 390 395 400	5310
gga aca act cca gag ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr 405 410 415	5358
cct gag cct gcg ggt tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly 420 425 430 435	5406
act gca g gtaagggggc caccatgaat gagttcatag aggtggggca tttgtcacag Thr Ala	5463
ctctgaagac ctgaaagaat tgctcaggac ccagatgtta ctcaatcctt agcttagcag tggagtcctc tcagaatctt cactgggtttt aaaacccctt aagtcctctt taatggcaca gaatagatcc agagttcagg aaaccagggt cttctcctag gccaggggta gagagcttat tctctcttcc tgaagagaag ttcaggaagc agtgtgtgat catttggtgg tgggtgctcag tcatgtctga ctctttgtga cctcatggac tatggccac caggctcctc tgtccataga attctccagg caagaacact ggagtgggtg gccatttctt tctccagggg attttccctg cccagggatt aaacccgaat tggcaggtgg attctttacc cgagccacct agaaagtccc atgtgatcat tagataatac ttataacctca ttttctgatt aagtgtaaac acagaaatct ttctgacacc acttcccacc cctggattcc catcccaaag taggtttacc tgggaattgtg gtaggaatac taaaaaggga gaagtgagat agtgacacta tgacttaaca catgtcaaat gtctgaccca ggacctggca cagtgtaggg tgtgataaac atttgggatg tctaaaattc tgactctaac cctgtgactc tggggcagtc atttctcttg ggcctttctt tatcttaaaa aatgagagtt tccagctctt gtctgattct aagcctggat ccagtagctc tgactctacc tggaaaaaatg cttgttgggc ctgttttcag gttagtcatt tgctttttga ctttgccctc	5523 5583 5643 5703 5763 5823 5883 5943 6003 6063 6123 6183 6243 6303
ttaatcctct cctccag gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala 440 445	6352
acc tta gtc ctg gag aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr 450 455 460	6400
cgc tat ggc tcc ttt tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagttctg Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val 465 470 475	6447
cctacattgt ccgtaagctg gtggaggagg gcgtgtgctg cttagggttg cccagtgga gcacaccttg gaagggaatta ctcacctgga caaggagaat acccagatcc caggggtttc	6507 6567



6/27

atatgaaggc agaatgggat tagggaggca gcccgaggac cttcctggcc atgggccttg	6627
ggggaggata agtagaggag tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag	6682
	Gln
ggt att gag agt gct gag atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga	6730
Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly	
480 485 490	
gat gca ttt gag ctg act gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc	6775
Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly	
495 500	
cacggttgcc ctgagaactc ctgggggtgac tgctgtcctg ttctctgggtg tctagtgtcc	6835
cttcccagat tccctgacgt aagctgacat ctctcccag g cta ccc aag gaa gcc	6890
	Leu Pro Lys Glu Ala
	510
tgc atg gac atc tca tgc cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg	6938
Cys Met Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu	
515 520 525	
tgt cag cct gtg ccc ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag	6986
Cys Gln Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln	
530 535 540	
gta ctg aag ggt ggc tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct	7034
Val Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala	
545 550 555	
gat gcc aat agc ctg gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g	7080
Asp Ala Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro	
560 565 570	
gtaggtagtt ggacaagagg taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta	7140
gaggaagcag acaactgaatg cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa	7195
	Gly Gln Glu
	575
gca ggc ctc agg cag gct cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta	7243
Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu	
580 585 590	
aca gct ttg ttg ctt gca tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg	7295
Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg	
595 600	
ctcccactcc ttaccctt attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac	7355
caaccctttt gggaaagtgt agagtccaag aaagagccca gacttggaag ttcaacaggt	7415
ctaggctgca gtcttgctgg tgggacctg gggaaagtcca ttaacccttc tgagccactg	7475
aaaagttaga aacataatac ctgtcctgtg gggctgtttt cagggtctta gacaatgtga	7535
gtaaaacacc tggttctgaa acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actgttggtta	7595
tgaataatat caacagtga gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg	7655
caaatcccta ggctggagg gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtagagg	7715
gaaatggtca gagcttacca taaacataag agaggataaa ccctgttggt gagaagagga	7775
gggagccagg atcaagacca agtcaacctg gggtatggtt tagtcttttt tttttagaga	7835
agcaciaaaga ggttgccatt gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatatc	7895

7/27

ag g cga aga ctt atg aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg 7943  
 Arg Arg Leu Met Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu  
 605 610 615

cca cac ggt aga acc cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct 7991  
 Pro His Gly Arg Thr Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser  
 620 625 630

tgc ccc att ggt gag agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc 8036  
 Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val  
 635 640 645

tgagtgtctt tatgtgaagt catgattttac ccaggtggac agcaaggcct gtctttttctc 8096  
 tgggtcttccc tcagagacta ccattgcctg aaataaagac tcagaacttg 8146

<210> 2  
 <211> 649  
 <212> PRT  
 <213> Bos taurus

<400> 2  
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly  
 1 5 10 15  
 Val Leu Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp  
 20 25 30  
 Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu  
 35 40 45  
 Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly  
 50 55 60  
 His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala  
 65 70 75 80  
 Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val  
 85 90 95  
 Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly  
 100 105 110  
 Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp  
 115 120 125  
 Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser  
 130 135 140  
 Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp  
 145 150 155 160  
 Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys  
 165 170 175  
 Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg  
 180 185 190  
 Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr  
 195 200 205

8/27

Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala  
 210 215 220  
 Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe  
 225 230 235 240  
 Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu  
 245 250 255  
 Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg  
 260 265 270  
 Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala  
 275 280 285  
 Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser  
 290 295 300  
 Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro  
 305 310 315 320  
 Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr  
 325 330 335  
 Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp  
 340 345 350  
 Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr  
 355 360 365  
 Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala  
 370 375 380  
 Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr  
 385 390 395 400  
 Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu  
 405 410 415  
 Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro  
 420 425 430  
 Thr Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala  
 435 440 445  
 Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr  
 450 455 460  
 Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu  
 465 470 475 480  
 Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe  
 485 490 495  
 Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met  
 500 505 510  
 Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln  
 515 520 525

9/27

Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu  
 530 535 540  
 Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala  
 545 550 555 560  
 Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu  
 565 570 575  
 Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu  
 580 585 590  
 Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys  
 595 600 605  
 Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln  
 610 615 620  
 Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser  
 625 630 635 640  
 Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val  
 645

<210> 3  
 <211> 8146  
 <212> ADN  
 <213> Bos taurus

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (30)..(105)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (2326)..(2436)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (2582)..(2728)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (3804)..(3938)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (4315)..(4476)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (4733)..(5413)  
 <223>

10/27

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (6321)..(6437)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (6681)..(6765)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (6875)..(7080)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (7188)..(7275)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (7898)..(8036)  
 <223>

<400> 3  
 ggtcttttgggt tgctggaagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac 53  
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr  
 1 5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctt ctg gct gta agg acc aca 101  
 Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Leu Ala Val Arg Thr Thr  
 10 15 20

gaa g gtgagtgtgg gatgttgac atgaacaagt gtgaatttgg ggttgacacac 155  
 Glu  
 25

ctgctctgggt	ttttctctcc	ctaaaatgga	agatatcagt	agtgccttcag	gtgtctccca	215
cccatattgat	ttagtgagga	catgggcaac	tgagctccct	ccccacatga	agatttgggt	275
gcatgtgtgt	tcaggcactt	gggactgaac	ctgaaaacaa	ccccatctac	ctggatgggt	335
gagagaacag	tatgtctccg	tggcccta	tttgagatgc	tctgaatagt	gagctggaac	395
atgggtgcca	aggtagtaaa	atgagtggaa	actcatttag	gctttgtctc	aggcacttgg	455
gatagggtat	ttaggagata	gagaaagata	ggagatagga	gaaaggagaa	agaggatgtg	515
gtattggata	gaagggtaat	gaggcacctc	atccccctct	tgggatgggc	atgggtgaac	575
acagcccagg	cttttgttct	ggggctggaa	gagacaggca	gaagggtctc	agctgagcat	635
cacatgaaag	ggctctgggg	gattggggcc	tcgtgacagg	agcaaggcgg	gtgggggtggg	695
gatggtgaga	gggtctggaa	tgtcccgtgc	tgctctgagg	agggaggatt	gggagtggag	755
aaagaatggg	gcatcttatg	attctcttgt	tcttggtgtg	aggtattcag	tgggataatt	815
ctagatcctc	ccccaaagaga	atcaaccagg	tttctggtag	atgttagaga	tggagtgagg	875
atagtctgtg	atgtgcagaa	atatctacat	tgtaccccag	tgcccccttt	ctctagatcc	935
ctgggtctcac	agacttcttg	gaacttctcc	ttgatctgac	ttccctcatt	catgggtgtca	995
tttcaagtct	tattctttta	ctatgttcgt	tattgtattc	tggaaatata	ctgttcata	1055
gtgtccaccc	aaggctctta	atatgtttgtg	cttacttttt	ggatccagat	ttttaaaatc	1115
ataagaagac	atttttatat	agttcatgaa	attttgcattg	gactgagttt	gataattttg	1175
tttagtgtga	attaacattg	tgtttattta	agaaaaaaaa	atattttttt	acagaaacct	1235
ctgaattttg	tagggtttta	aaataacatg	atgtctggga	tttgcttttg	aatgcttcag	1295
ccaaaaaaca	aacgaacaac	aaaaataaag	gatagataaa	gcaaatgtga	caaaatgctg	1355
atagttgttg	gaccttgggg	agacacatgc	agagccatca	catcactttt	tttcagacat	1415
ctttcttggg	cagttataat	cattttgttt	gtccccactc	ccaattttcta	cttgccctcta	1475
gtccatcctc	ctcactgctt	gccaaagtga	tccttctaaa	acacaaatct	gatcatattc	1535

11/27

aaaaagcttt	tgaagggtaa	gttttatggt	atatgccata	tatcagtaca	acaaacaaaa	1595
tcgtctgagg	tgccgttgcc	tacaggataa	agtccaaact	cctttgcctg	gcactccaag	1655
ccccactct	atcttcttgg	cctcatctct	catgatgtac	atcagccaca	ttgctagtgt	1715
ctgctcatgg	ccttctgcct	agaatgcttt	atgccccagc	caactattta	ctgtcttctt	1775
cagtcgacca	gagtgcaatt	tacctgttta	aaatctatca	ttttgttata	cattgtgcat	1835
gtctattatg	gctcatatta	agcaatgcct	tggattatag	taatttatgt	atatgtctat	1895
ttcatatact	ttaacctgaa	ccccttcaga	accatttctt	tttcatttct	taagttcttt	1955
gcacctagcc	cagtgcctgg	tacgtcgtgg	gtattcagta	gattaaaatg	cactttaagg	2015
aacttccctt	gttgccatc	aagtggctaa	ggctctgtgc	tcccaatgca	ggggaccagg	2075
gttcaatctc	aggtcaggga	actagatccc	acaggtcaca	actaagagtt	tgcaagccac	2135
aactacctga	cctcacatgc	cacaactaat	cgaagatccc	tcgtgctgca	actaagtcct	2195
agtgcagtta	aatatatttt	tttaatgcac	tttgaatgtg	agaatgaatg	atgtgtcaca	2255
gacactggtg	tcccctgaga	agggagttag	taatgatattg	agggccctca	tagtatatct	2315
tccttttttag	ga	ccc	aga	gac	agg	gac
	Gly	Pro	Arg	Asp	Arg	Asp
				Trp	Leu	Gly
					Val	Ser
					Arg	Gln

12/27

caaggagaat gtatttttggg agctaggcag tattcctgga gcccctctct gggagtcag	3738
ttaaagggtt tggtgtacag tgaggaatgc cagggattga gggagacttg ctgtcttctt	3798
ttcag gg agc cag gtg tgg gga gga cag ctg gta tat ccc caa gaa cct	3847
Gly Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro	
115 120 125	
gat gat acc tgc atc ttc ccc gat ggg gag ccc tgc cct tct ggc cct	3895
Asp Asp Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro	
130 135 140	
cta tct cag aaa aga tgc ttt gtt tat gtc tgg aag acc tgg g	3938
Leu Ser Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp	
145 150 155	
gtaagagttt ccttctcttg gcctgtcatt cacacttaaa ttcacttctt cctacctgat	3998
cccctttctt ttggtctcat ccttaaattc tgtgagtttc cctaactctt acttccccca	4058
tgactccttc ctcttcacac gcacctagtc aactctatta tacttcttct tgggagccct	4118
gctccaatta tagtcccatc ccatggaccc tctcataagg acttttttcc tgcccaacat	4178
atgcaagctt aaactctctg aaataaccat ccttgataca tctcctgacc ttccttctct	4238
ggttccatct ctaaccctgc cccagtctcc tttgaccagt aacccccctt cctactcttc	4298
tttccaaaaa cctca gac caa tac tgg caa gtt ctg ggg ggc cca gtg tct	4349
Asp Gln Tyr Trp Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser	
160 165	
gga ctg agc atc ggg aca gac aag gca atg ctg ggc aca tat aac atg	4397
Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met	
170 175 180	
gaa gtg act gtc tac cac cgc cgg ggg tcc cag agc tat gtg ccc ctc	4445
Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu	
185 190 195 200	
gct cac tcc agt tca gcc ttc acc att act g gtaaggactg aggaggggac	4496
Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile Thr	
205 210	
aaggccagtt gcagggcagg agaaggtggg gaggctgggc tggacaggaa aggggaaaga	4556
ggaaatggtg tgtaacctta caggggcaga accaggaaga tgtgggcaga gggatgtggg	4616
gcttggagcc cgtgaagggc caggcagctt gggttgggtg aaaaatatgg ctgtgaaaga	4676
agaagctgac agaaagaaga acttatggtt ctcactttct ctgactccaa tccca gac	4734
Asp	
cag gtg ccc ttc tct gtg agt gtg tct cag ctg cag gcc ttg gat gga	4782
Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu Asp Gly	
215 220 225	
agg aac aag cgc ttc ctg aga aag cag cct ctg acc ttt gcc ctc cag	4830
Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala Leu Gln	
230 235 -240	
ctc cat gat ccc agt ggc tat ttg gct ggg gct gac ctt tcc tac acc	4878
Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser Tyr Thr	
245 250 255	
tgg gac ttt ggt gac agt aca ggg acc ctg atc tct cgg gca ctc acg	4926
Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala Leu Thr	
260 265 270 275	

gtc act cac act tac cta gag tct ggc cca gtc act gca cag gtg gtg Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln Val Val 280 285 290	4974
ctg cag gct gcc att cct ctc acc tcc tgt ggc tcc tct cca gtt cca Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro Val Pro 295 300 305	5022
ggc act aca gat agg cat gtg aca act gca gag gct cct gga acc aca Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr 310 315 320	5070
gct ggc caa gtg cct act aca gaa gtc atg ggc acc aca cct ggc cag Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro Gly Gln 325 330 335	5118
gtg cca act gca gag gcc cct ggc acc aca gtt ggg tgg gtg cca acc Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val Pro Thr 340 345 350 355	5166
aca gag gat gta ggt acc aca cct gag cag gtg gca acc tcc aaa gtc Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser Lys Val 360 365 370	5214
tta agt aca aca cca gtg gag atg cca act gca aaa gct aca ggt agg Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr Gly Arg 375 380 385	5262
aca cct gaa gtg tca act aca gag ccc tct gga acc aca gtt aca cag Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val Thr Gln 390 395 400	5310
gga aca act cca gag ctg gtg gag acc aca gct gga gag gtg tcc act Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val Ser Thr 405 410 415	5358
cct gag cct gcg ggt tca aat act agc tca ttc atg cct aca gaa ggt Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr Glu Gly 420 425 430 435	5406
act gca g gtaagggggc caccatgaat gagttcatag aggtggggca tttgtcacag Thr Ala	5463
ctctgaagac ctgaaagaat tgcctcaggac ccagatgtta ctcaatcctt agcttagcag tgaggtcccc tcagaatcct cactgggtttt aaaacccccct aagtcctctt taatggcaca gaatagatcc agagttcagg aaaccagggt cttctcctag gccaggggta gagagcttat tctctcttcc tgaagagaag ttcaggaagc agtgtgtgat catttggtgg tgggtgctcag tcatgtctga ctctttgtga cctcatggac tatggcccac caggctcctc tgtccataga attctccagg caagaacact ggagtggttg gccatttcct tctccagggg attttccctg cccagggatt aaaccggaat tggcaggttg attctttacc catcccaaag cgagccacct agaaagtccc atgtgatcat tagataatac ttatacctca ttttctgatt aagtgtaaac acagaaatct ttctgacacc acttcccacc cctggattcc taggtttacc tggaattgtg gtaggaatac taaaaaggga gaagtgaagt agtgacacta tgacttaaca catgtcaaat gtctgaccca ggacctggca cagtgtaggg tgtgataaac atttgggatg tctaaaattc tgactctaac cctgtgactc tggggcagtc atttctcttg ggcttttctt tatcttaaaa aatgagaggt tccagctctt gtctgattct aagcctggat ccagtagctc tgactctacc tggaaaaaatg cttgttgggc ctgttttcag gttagtcatt tgctttttga ctttgccctc	5523 5583 5643 5703 5763 5823 5883 5943 6003 6063 6123 6183 6243 6303



ttaatcctct cctccag gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala 440 445	6352
acc tta gtc ctg gag aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr 450 455 460	6400
cgc tat ggc tcc ttt tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtcttg Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val 465 470 475	6447
cctacattgt ccgtaagctg gtggagggag gcgtgtgctg cttaggggttg cccagtggaa gcacaccttg gaaggaatta ctacactgga caaggagaat acccagatcc caggggtttc atatgaaggc agaatgggat tagggaggca gcccgaggac cttcctggcc atgggccttg	6507 6567 6627
ggggaggata agtagaggag tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag Gln	6682
ggt att gag agt gct gag atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga Gly Ile Glu Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly 480 485 490	6730
gat gca ttt gag ctg act gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtgtcc Asp Ala Phe Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly 495 500	6775
cacggttgcc ctgagaactc ctggggtgac tgctgtcctg ttctctggtg tctagtgtcc	6835
cttcccagat tccctgacgt aagctgacat ctctcccag g cta ccc aag gaa gcc Leu Pro Lys Glu Ala 510	6890
tgc atg gac atc tca tgc cca ggg tgt cag ctg cct gcc cag cgg ctg Cys Met Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu 515 520 525	6938
tgt cag cct gtg ccc ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag Cys Gln Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln 530 535 540	6986
gta ctg aag ggt ggc tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct Val Leu Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala 545 550 555	7034
gat gcc aat agc ctg gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g Asp Ala Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro 560 565 570	7080
gtaggtagtt ggacaagagg taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta	7140
gaggaagcag acaactgaatg cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa Gly Gln Glu 575	7195
gca ggc ctc agg cag gct cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu 580 585 590	7243

15/27

aca gct ttg ttg ctt gca tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg 7295  
 Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg  
 595 600

ctcccaactcc tttacccctt attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac 7355  
 caaccctttt gggaaagtgt agagtccaag aaagagccca gacttggaag ttcaacaggt 7415  
 ctaggctgca gtcttgctgg tgggaccctg gggaagtcca ttaacccttc tgagccactg 7475  
 aaaagtagga aacataatac ctgtcctgtg gggctgtttt cagggctcta gacaatgtga 7535  
 gtaaaacacc tggttctgaa acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actgttggtta 7595  
 tgaataatat caacagtggg gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg 7655  
 caaatcccta ggcctggagg gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtagagagg 7715  
 gaaatggtca gagcttacca taaacataag agaggataaa ccctgttggt gagaagagga 7775  
 gggagccagg atcaagacca agtcaacctg gggttatggt tagtcttttt tttttagaga 7835  
 agcacaaga ggttgccatt gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tcccaatatc 7895

ag g cga aga ctt atg aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg 7943  
 Arg Arg Leu Met Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu  
 605 610 615

cca cac ggt aga acc cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct 7991  
 Pro His Gly Arg Thr Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser  
 620 625 630

tgc ccc att ggt gag agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc 8036  
 Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val  
 635 640 645

tgagtgtctt tatgtgaagt catgatttac ccagggtggac agcaaggcct gtcttttctc 8096  
 tgggtcttccc tcagagacta ccattgctg aaataaagac tcagaacttg 8146

<210> 4  
 <211> 649  
 <212> PRT  
 <213> Bos taurus

<400> 4

Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly  
 1 5 10 15

Val Leu Leu Ala Val Arg Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp  
 20 25 30

Leu Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu  
 35 40 45

Tyr Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly  
 50 55 60

His Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala  
 65 70 75 80

Asn Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val  
 85 90 95

Leu Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly  
 100 105 110

Ser Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp  
 115 120 125

16/27

Thr Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser  
 130 135 140  
 Gln Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp  
 145 150 155 160  
 Gln Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys  
 165 170 175  
 Ala Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg  
 180 185 190  
 Gly Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr  
 195 200 205  
 Ile Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala  
 210 215 220  
 Leu Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe  
 225 230 235 240  
 Ala Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu  
 245 250 255  
 Ser Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg  
 260 265 270  
 Ala Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala  
 275 280 285  
 Gln Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser  
 290 295 300  
 Pro Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro  
 305 310 315 320  
 Gly Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr  
 325 330 335  
 Pro Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp  
 340 345 350  
 Val Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr  
 355 360 365  
 Ser Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala  
 370 375 380  
 Thr Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr  
 385 390 395 400  
 Val Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu  
 405 410 415  
 Val Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro  
 420 425 430  
 Thr Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala  
 435 440 445

17/27

Thr Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr  
 450 455 460  
 Arg Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu  
 465 470 475 480  
 Ser Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe  
 485 490 495  
 Glu Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met  
 500 505 510  
 Asp Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln  
 515 520 525  
 Pro Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu  
 530 535 540  
 Lys Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala  
 545 550 555 560  
 Asn Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu  
 565 570 575  
 Ala Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu  
 580 585 590  
 Thr Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys  
 595 600 605  
 Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln  
 610 615 620  
 Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser  
 625 630 635 640  
 Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val  
 645

<210> 5  
 <211> 8143  
 <212> ADN  
 <213> Bos taurus

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (30)..(102)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (2323)..(2433)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (2579)..(2725)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (3801) .. (3935)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (4312) .. (4473)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (4730) .. (5410)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (6318) .. (6434)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (6678) .. (6762)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (6872) .. (7077)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (7185) .. (7272)  
 <223>

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (7895) .. (8033)  
 <223>

<400> 5  
 ggtcctttggt tgctggaagg aagaacagg atg gat ctg gtg ctg aga aaa tac 53  
 Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr  
 1 5

ctt ctc cat gtg gct ctg atg ggt gtt ctg gct gta ggg acc aca gaa g 102  
 Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly Val Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu  
 10 15 20

gtgagtgtgg gatgttggac atgaacaagt gtgaatttgg gggtgcacac ctgctctggt 162  
 ttttctctcc ctaaaatgga agatatcagt agtgcttcag gtgtctccca cccatttgat 222  
 ttagtgagga catgggcaac tgagctccct ccccatctac ctggatgggt gcatgtgtgt 282  
 tcaggcactt gggactgaac ctgaaaacaa ccccatctac ctggatgggt gagagaacag 342  
 tatgtctccg tggccctaata tttgagatgc tctgaatagt gagctggaac atgggtgcc 402  
 aggtagtata atgagtggaa actcatttag gctttgtctc aggcacttgg gatagggtat 462  
 ttaggagata gagaaagata ggagatagga gaaaggagaa agaggatgtg gtattggata 522  
 gaagggtaat gaggcacctc atccccctct tgggatgggc atgggtgaac acagcccagg 582  
 cttttgttct ggggctggaa gagacaggca gaaggggtctc agctgagcat cacatgaaag 642  
 ggctctgggg gattggggcc tcgtgacagg agcaaggcgg gtgggggtggg gatggtgaga 702  
 gggctctggaa tgtcccgtgc tgctctgagg agggaggatt gggagtggag aaagaatggg 762  
 gcatcttatg attctcttgt tcttgtggtg aggtattcag tgggataatt ctagatcctc 822

ccccaaagaga	atcaaccagg	tttctggtag	atgttagaga	tggagtgagg	atagtctgtg	882										
atgtgcagaa	atatctacat	tgtaccccag	tgcccccttt	ctctagatcc	ctggctctcac	942										
agacttcttg	gaacttctcc	ttgatctgac	ttccctcatt	catggtgtca	tttcaagtct	1002										
tattcttttta	ctatgttcgt	tattgtattc	tggaaatata	ctgttcatat	gtgtccaccc	1062										
aaggctctta	atatgttggt	cttacttttt	ggatccagat	ttttaaaatc	ataagaagac	1122										
atttttatat	agttcatgaa	atttttgcatg	gactgagttt	gataattttg	tttagtgtga	1182										
attaacattg	tgtttattta	agaaaaaaaa	atattttttt	acagaaacct	actgaatttg	1242										
tagggtttta	aaataacatg	atgtctggga	tttgcttttg	aatgcttcag	ccaaaaaaca	1302										
aacgaacaac	aaaaataaag	gatagataaa	gcaaatgtga	caaaatgctg	atagttgttg	1362										
gaccttgggg	agacacatgc	agagccatca	catcactttt	tttcagacat	ctttcttggt	1422										
cagttataat	cattttgttt	gtccccactc	ccaattttcta	cttgccctca	gtccatcctc	1482										
ctcactgctt	gccaaagtga	tcctttctaaa	acacaaatct	gatcatattc	aaaaagcttt	1542										
tgaagggtaa	gttttatggt	atatgccata	tatcagtaca	acaaacaaaa	tcgtctgagg	1602										
tgccgttgcc	tacaggataa	agtccaaact	cctttgcctg	gcactccaag	ccccactct	1662										
atcttcttg	cctcatctct	catgatgtac	atcagccaca	ttgctagtgt	ctgctcatgg	1722										
ccttctgcct	agaatgcttt	atgccccagc	caactattta	ctgtcttctt	cagtcgacca	1782										
gagtgcaatt	tacctgttta	aaatctatca	ttttgttata	cattgtgcat	gtctattatg	1842										
gtcatatta	agcaatgcct	tggattatag	taatttatgt	atatgtctat	ttcatatact	1902										
ttaacctgaa	cccttccaga	accattttctt	tttcatttct	taagtctttt	gcacctagcc	1962										
cagtgcctgg	tacgtcgtgg	gtattcagta	gattaaaaatg	cactttaagg	aacttccctt	2022										
gttgctccatc	aagtggctaa	ggctctgtgc	tcccaatgca	ggggaccagg	gttcaatctc	2082										
aggtcaggga	actagatccc	acaggtcaca	actaagagtt	tgcaagccac	aactacctga	2142										
cctcacatgc	cacaactaat	cgaagatccc	tcgtgctgca	actaagtcct	agtgcagtta	2202										
aatatatttt	tttaatgcac	tttgaatgtg	agaatgaatg	atgtgtcaca	gacactgttg	2262										
tcccctgaga	agggagtgag	taatgatttg	agggccctca	tagtatatct	tcctttttag	2322										
ga	ccc	aga	gac	agg	gac	tgg	ctt	ggt	gtc	tca	agg	cag	ctc	aga	att	2369
Gly	Pro	Arg	Asp	Arg	Asp	Trp	Leu	Gly	Val	Ser	Arg	Gln	Leu	Arg	Ile	
					30					35					40	
aaa	gca	tgg	aac	aga	cag	ctg	tat	cca	gag	tgg	aca	gaa	agc	cag	ggg	2417
Lys	Ala	Trp	Asn	Arg	Gln	Leu	Tyr	Pro	Glu	Trp	Thr	Glu	Ser	Gln	Gly	
			45						50					55		
cct	gac	tgc	tgg	aga	g	gtaggaactt	ggcaattttcc	agggaggata	tgggtggaat							2473
Pro	Asp	Cys	Trp	Arg												
			60													
gggtggggag	gggaacgggg	ttgaatgtac	ttaggaagat	aggggaaggaa	aaggcataca											2533
gggaggagaa	gccaaggagc	taattaatgc	agctgccctt	ttcag	gt	ggc	cac	ata								2589
											Gly	Gly	His	Ile		
														65		
tcc	ctg	aag	gtc	agc	aat	gat	ggg	cct	aca	ctg	att	ggg	gca	aat	gct	2637
Ser	Leu	Lys	Val	Ser	Asn	Asp	Gly	Pro	Thr	Leu	Ile	Gly	Ala	Asn	Ala	
			70						75					80		
tcc	ttc	tct	att	gcc	ttg	cac	ttt	cct	aaa	agc	caa	aag	gtg	ctg	cca	2685
Ser	Phe	Ser	Ile	Ala	Leu	His	Phe	Pro	Lys	Ser	Gln	Lys	Val	Leu	Pro	
			85					90					95			
gat	ggg	cag	gtc	atc	tgg	gcc	aac	aac	acc	atc	atc	aat	g	gtgagtacct		2735
Asp	Gly	Gln	Val	Ile	Trp	Ala	Asn	Asn	Thr	Ile	Ile	Asn				
		100					105					110				
ctccgcctcc	ttcccaaggt	ccagaatccc	tggtatcccc	aatgagctca	aggaatcctc											

tgataacact	ttaaaagggtt	cttgtaagga	ttaaaatgtg	ataatatata	aagatttttag	3095			
cataatgcct	gccctgtgct	gtgcttagta	ccttagttta	gacgctttgc	aaccccatgg	3155			
actgtagccc	accaggctcc	tctgtccatg	tggattctgc	aggcaagaat	actggagtgg	3215			
gtcaccatgc	actcctccag	gggatcttcc	caactcaggg	atcgaacca	ggtcctagcc	3275			
tacagtatta	attgatgctg	ttatttttac	ttttatccca	ctagctagag	cacatcatcc	3335			
tagacatttt	gatacatggc	ctaccaattt	gtgtccagtg	taagaatata	catgtgtgtg	3395			
ctcagtggct	cagtcgtgtc	tgactctttg	caaccccatg	gactgtagcc	cgcgaaagct	3455			
cctctgcccc	tgggattgcc	cagccaagaa	tactggagca	ggttgccatt	tcttcctcca	3515			
ggggatcttt	caacacaggg	attgaatcct	tgtctcctgt	gtttcctgca	ttggcagggtg	3575			
tattctttac	cactgagcca	cctgggaaac	cccttaagta	tatacacata	aatcttttat	3635			
agtttccatt	ctcccttcta	ccactccaaa	taggttatac	caaggagaat	gtattttggt	3695			
agctaggcag	tattcctgga	gcccctctct	gggagtcatg	ttaaagggtt	tggtgtacag	3755			
tgaggaatgc	cagggattga	gggagacttg	ctgtcttctt	ttcag gg	agc cag gtg	3811			
					Gly Ser Gln Val				
tg	gga gga	cag ctg	gta tat	ccc caa	gaa cct	gat gat	acc tgc	atc	3859
Trp	Gly Gly	Gln Leu	Val Tyr	Pro Gln	Glu Pro	Asp Asp	Thr Cys	Ile	
115			120			125		130	
ttc	ccc gat	ggg gag	ccc tgc	cct tct	ggc cct	cta tct	cag aaa	aga	3907
Phe	Pro Asp	Gly Glu	Pro Cys	Pro Ser	Gly Pro	Leu Ser	Gln Lys	Arg	
		135			140			145	
tgc	ttt gtt	tat gtc	tgg aag	acc tgg	g gta	agagttt	cccttctctg		3955
Cys	Phe Val	Tyr Val	Trp Lys	Thr Trp					
		150				155			
gcctgtcatt	cacacttaaa	ttcacttctt	cctacctgat	cccctttctt	ttggtctcat	4015			
ccttaaattc	tgtgagtttc	cctaattctt	acttccccca	tgactccttc	ctcttccaca	4075			
gcacctagtc	aactctatta	tacttctttc	tgggagccct	gctccaatta	tagtcccatc	4135			
ccatggaccc	tctcataagg	acttttttcc	tgcccaacat	atgcaagctt	aaactctctg	4195			
aaataaccat	ccttgataca	tctcctgacc	ttccttctct	ggttccatct	ctaaccctgc	4255			
cccagttctcc	tttgaccagt	aacccccctt	cctactcttc	tttccaaaaa	cctcag ac	4313			
					Asp				
caa tac	tgg caa	gtt ctg	ggg ggc	cca gtg	tct gga	ctg agc	atc ggg		4361
Gln Tyr	Trp Gln	Val Leu	Gly Gly	Pro Val	Ser Gly	Leu Ser	Ile Gly		
		160			165		170		
aca gac	aag gca	atg ctg	ggc aca	tat aac	atg gaa	gtg act	gtc tac		4409
Thr Asp	Lys Ala	Met Leu	Gly Thr	Tyr Asn	Met Glu	Val Thr	Val Tyr		
		175			180		185		
cac cgc	cgg ggg	tcc cag	agc tat	gtg ccc	ctc gct	cac tcc	agt tca		4457
His Arg	Arg Gly	Ser Gln	Ser Tyr	Val Pro	Leu Ala	His Ser	Ser Ser		
		190			195		200		
gcc ttc	acc att	act g	gtaaggactg	aggaggggac	aaggccagtt	gcagggcagg			4513
Ala Phe	Thr Ile	Thr							
		205							
agaaggtggg	gaggctgggc	tggacaggaa	aggggaaaga	ggaaatggtg	tgtaacctta	4573			
caggggcaga	accaggaaga	tgtgggcaga	gggatgtggg	gcttggagcc	cgtgaagggc	4633			
caggcagctt	gggttggttg	aaaaatatgg	ctgtgaaaga	agaagctgac	aqaaagaaga	4693			

acttatgggtt	ctcacttttct	ctgactccaa	tcccag	ac	cag	gtg	ccc	ttc	tct									4746
				Asp	Gln	Val	Pro	Phe	Ser								215	
gtg	agt	gtg	tct	cag	ctg	cag	gcc	ttg	gat	gga	agg	aac	aag	cgc	ttc			4794
Val	Ser	Val	Ser	Gln	Leu	Gln	Ala	Leu	Asp	Gly	Arg	Asn	Lys	Arg	Phe			
				220					225						230			
ctg	aga	aag	cag	cct	ctg	acc	ttt	gcc	ctc	cag	ctc	cat	gat	ccc	agt			4842
Leu	Arg	Lys	Gln	Pro	Leu	Thr	Phe	Ala	Leu	Gln	Leu	His	Asp	Pro	Ser			
			235					240					245					
ggc	tat	ttg	gct	ggg	gct	gac	ctt	tcc	tac	acc	tgg	gac	ttt	ggg	gac			4890
Gly	Tyr	Leu	Ala	Gly	Ala	Asp	Leu	Ser	Tyr	Thr	Trp	Asp	Phe	Gly	Asp			
		250					255					260						
agt	aca	ggg	acc	ctg	atc	tct	cgg	gca	ctc	acg	gtc	act	cac	act	tac			4938
Ser	Thr	Gly	Thr	Leu	Ile	Ser	Arg	Ala	Leu	Thr	Val	Thr	His	Thr	Tyr			
	265					270					275							
cta	gag	tct	ggc	cca	gtc	act	gca	cag	gtg	gtg	ctg	cag	gct	gcc	att			4986
Leu	Glu	Ser	Gly	Pro	Val	Thr	Ala	Gln	Val	Val	Leu	Gln	Ala	Ala	Ile			
280					285				290						295			
cct	ctc	acc	tcc	tgt	ggc	tcc	tct	cca	gtt	cca	ggc	act	aca	gat	agg			5034
Pro	Leu	Thr	Ser	Cys	Gly	Ser	Ser	Pro	Val	Pro	Gly	Thr	Thr	Asp	Arg			
				300					305					310				
cat	gtg	aca	act	gca	gag	gct	cct	gga	acc	aca	gct	ggc	caa	gtg	cct			5082
His	Val	Thr	Thr	Ala	Glu	Ala	Pro	Gly	Thr	Thr	Ala	Gly	Gln	Val	Pro			
			315					320					325					
act	aca	gaa	gtc	atg	ggc	acc	aca	cct	ggc	cag	gtg	cca	act	gca	gag			5130
Thr	Thr	Glu	Val	Met	Gly	Thr	Thr	Pro	Gly	Gln	Val	Pro	Thr	Ala	Glu			
		330					335					340						
gcc	cct	ggc	acc	aca	gtt	ggg	tgg	gtg	cca	acc	aca	gag	gat	gta	ggg			5178
Ala	Pro	Gly	Thr	Thr	Val	Gly	Trp	Val	Pro	Thr	Thr	Glu	Asp	Val	Gly			
	345					350					355							
acc	aca	cct	gag	cag	gtg	gca	acc	tcc	aaa	gtc	tta	agt	aca	aca	cca			5226
Thr	Thr	Pro	Glu	Gln	Val	Ala	Thr	Ser	Lys	Val	Leu	Ser	Thr	Thr	Pro			
360					365					370					375			
gtg	gag	atg	cca	act	gca	aaa	gct	aca	ggg	agg	aca	cct	gaa	gtg	tca			5274
Val	Glu	Met	Pro	Thr	Ala	Lys	Ala	Thr	Gly	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Ser			
				380					385					390				
act	aca	gag	ccc	tct	gga	acc	aca	gtt	aca	cag	gga	aca	act	cca	gag			5322
Thr	Thr	Glu																



caccatgaat	gagttcatag	agggtggggca	tttgtcacag	ctctgaagac	ctgaaagaat	5480
tgctcaggac	ccagatgtta	ctcaatcctt	agcttagcag	tggagtcccc	tcagaatctt	5540
cactgggtttt	aaaaccccct	aagtccctct	taatggcaca	gaatagatcc	agagttcagg	5600
aaaccagggt	cttctcctag	gccaggggtta	gagagcttat	tctctcttcc	tgaagagaag	5660
ttcaggaagc	agtgtgtgat	catttggtgg	tggtgctcag	tcatgtctga	ctctttgtga	5720
cctcatggac	tatggcccac	caggctcctc	tgtccataga	attctccagg	caagaacact	5780
ggagtgggtg	gccatttctt	tctccagggg	attttccctg	cccagggatt	aaacccgaat	5840
tggcaggtgg	attctttacc	cgagccacct	agaaagtccc	atgtgatcat	tagataatac	5900
ttatacctca	ttttctgatt	aagtgtaaac	acagaaatct	ttctgacacc	acttcccacc	5960
cctggattcc	catcccaaag	taggtttacc	tgggaattgtg	gtaggaatac	taaaaagggga	6020
gaagtgagat	agtgacacta	tgacttaaca	catgtcaaat	gtctgaccca	ggacctggca	6080
cagtgtaggg	tgtgataaac	atttgggatg	tctaaaattc	tgactctaac	cctgtgactc	6140
tggggcagtc	atttctcttg	ggcctttctt	tatcttaaaa	aatgagagtt	tccagctctt	6200
gtctgattct	aagcctggat	ccagtagctc	tgactctacc	tggaaaaatg	cttggtgggc	6260
ctgttttcag	gttagtcatt	tgctttttga	ctttgcctct	ttaatcctct	cctccag	6317

gc tcc ctg agt ccc ctg ccg gat gac act gcc acc tta gtc ctg gag 6364  
Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala Thr Leu Val Leu Glu  
440 445 450

aag cgc caa gcc ccc ctg gat tgt gtt ctg tat cgc tat ggc tcc ttt 6412  
 Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg Tyr Gly Ser Phe  
 455 460 465

tcc ctc acc ctg gac att gtc c gtgagtccttg cctacattgt ccgtaagctg 6464  
Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val  
470 475

gtggaggagg	gcgtgtgctg	cttagggttg	cccagtggaa	gcacaccttg	gaaggaatta	6524
ctcacctgga	caaggagaat	accagatcc	caggggtttc	atatgaaggc	agaatgggat	6584
tagggaggca	gcccgaggac	cttcctggcc	atgggccttg	ggggagggata	agtagaaggag	6644

tctcagactt aaaaaaatct tgcaactttg cag ag ggt att gag agt gct gag 6697  
Gln Gly Ile Glu Ser Ala Glu  
480

atc cta cag gct gtg tca tcc agt gaa gga gat gca ttt gag ctg act 6745  
Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe Glu Leu Thr  
485 490 495

gtg tct tgc caa ggc gg gtgagtggtcc cacggttgcc ctgagaactc 6792  
Val Ser Cys Gln Gly Gly  
500

ctgggggtgac tgctgtcctg ttctctggtg tctagtgtcc cttcccagat tccctgacgt 6852

aagctgacat ctctcccag g cta ccc aag gaa gcc tgc atg gac atc tca 6902  
Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Asp Ile Ser  
505 510

tcg	cca	ggg	tgt	cag	ctg	cct	gcc	cag	cgg	ctg	tgt	cag	cct	gtg	ccc	6950
Ser	Pro	Gly	Cys	Gln	Leu	Pro	Ala	Gln	Arg	Leu	Cys	Gln	Pro	Val	Pro	
515					520					525					530	

ccc agc cca gcc tgc cag ctg gtt ttg cac cag gta ctg aag ggt ggc 6998  
Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu Lys Gly Gly  
535 540 545

tca ggg acc tac tgc ctc aat gtg tct ttg gct gat gcc aat agc ctg	7046
Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala Asn Ser Leu	
550 555 560	

gcg atg gtc agc acc cag ctt gtc atg cct g gtaggtagtt ggacaagagg 7097  
 Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro  
 565 570

taggatgaag acacggggag atggtagagg ttacctacta gaggaagcag acactgaatg 7157

cagccgtatc tgggattcca cccatag gg caa gaa gca ggc ctc agg cag gct 7210  
 -- Gly Gln Glu Ala Gly Leu Arg Gln Ala  
 575 580

cct ctg ttc gtg ggc atc ttg ctg gtg cta aca gct ttg ttg ctt gca 7258  
 Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Thr Ala Leu Leu Ala  
 585 590 595

tct ctg ata tac ag gtgagatccc cgccatcctg ctcccactcc tttaccctt 7312  
 Ser Leu Ile Tyr Arg  
 600

attaccacca ccactcttcc tcatgggaag aagaaaccac caaccctttt gggaaagtgt 7372  
 agagtccaag aaagagccca gacttggaag ttcaacaggt ctaggctgca gtcttgctgg 7432  
 tgggacctg ggggaagtcca ttaacccttc tgagccactg aaaagtagga aacataatac 7492  
 ctgtcctgtg gggctgtttt cagggctcta gacaatgtga gtaaaacacc tggttctgaa 7552  
 acaaaagtgg aataaatgat gatctcaatg actgttgta tgaataatat caacagtgga 7612  
 gaagaactca gtgaactgag ttctccacct gccagaaagg caaatcccta ggcctggagg 7672  
 gctgaggtcc tcaaagcagg gaagcctgta gggtagagagg gaaatggtca gagcttacca 7732  
 taaacataag agaggataaa ccctgttggt gagaagagga gggagccagg atcaagacca 7792  
 agtcaacctg ggttatggtt tagtcttttt ttttagaga agcacaaaga ggttgccatt 7852

gaccaccact aaccagtatc cctgcttttc tccaatatc ag g cga aga ctt atg 7907  
 Arg Arg Leu Met  
 605

aag caa ggc tca gca gtc ccc ctt ccc cag ctg cca cac ggt aga acc 7955  
 Lys Gln Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr  
 610 615 620

cag tgg cta cgt ctg ccc tgg gtc ttc cgc tct tgc ccc att ggt gag 8003  
 Gln Trp Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu  
 625 630 635

agc aaa ccc ctc ctc agt gga cag cag gtc tgagtgtct tatgtgaagt 8053  
 Ser Lys Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val  
 640 645

catgatttac ccaggtggac agcaaggcct gtcttttctc tgggtcttccc tcagagacta 8113  
 ccattgcctg aaataaagac tcagaacttg 8143

<210> 6

<211> 648

<212> PRT

<213> Bos taurus

<400> 6

Met Asp Leu Val Leu Arg Lys Tyr Leu Leu His Val Ala Leu Met Gly  
 1 5 10 15

Val Leu Ala Val Gly Thr Thr Glu Gly Pro Arg Asp Arg Asp Trp Leu  
 20 25 30

24/27

Gly Val Ser Arg Gln Leu Arg Ile Lys Ala Trp Asn Arg Gln Leu Tyr  
 35 40 45  
 Pro Glu Trp Thr Glu Ser Gln Gly Pro Asp Cys Trp Arg Gly Gly His  
 50 55 60  
 Ile Ser Leu Lys Val Ser Asn Asp Gly Pro Thr Leu Ile Gly Ala Asn  
 65 70 75 80  
 Ala Ser Phe Ser Ile Ala Leu His Phe Pro Lys Ser Gln Lys Val Leu  
 85 90 95  
 Pro Asp Gly Gln Val Ile Trp Ala Asn Asn Thr Ile Ile Asn Gly Ser  
 100 105 110  
 Gln Val Trp Gly Gly Gln Leu Val Tyr Pro Gln Glu Pro Asp Asp Thr  
 115 120 125  
 Cys Ile Phe Pro Asp Gly Glu Pro Cys Pro Ser Gly Pro Leu Ser Gln  
 130 135 140  
 Lys Arg Cys Phe Val Tyr Val Trp Lys Thr Trp Asp Gln Tyr Trp Gln  
 145 150 155 160  
 Val Leu Gly Gly Pro Val Ser Gly Leu Ser Ile Gly Thr Asp Lys Ala  
 165 170 175  
 Met Leu Gly Thr Tyr Asn Met Glu Val Thr Val Tyr His Arg Arg Gly  
 180 185 190  
 Ser Gln Ser Tyr Val Pro Leu Ala His Ser Ser Ser Ala Phe Thr Ile  
 195 200 205  
 Thr Asp Gln Val Pro Phe Ser Val Ser Val Ser Gln Leu Gln Ala Leu  
 210 215 220  
 Asp Gly Arg Asn Lys Arg Phe Leu Arg Lys Gln Pro Leu Thr Phe Ala  
 225 230 235 240  
 Leu Gln Leu His Asp Pro Ser Gly Tyr Leu Ala Gly Ala Asp Leu Ser  
 245 250 255  
 Tyr Thr Trp Asp Phe Gly Asp Ser Thr Gly Thr Leu Ile Ser Arg Ala  
 260 265 270  
 Leu Thr Val Thr His Thr Tyr Leu Glu Ser Gly Pro Val Thr Ala Gln  
 275 280 285  
 Val Val Leu Gln Ala Ala Ile Pro Leu Thr Ser Cys Gly Ser Ser Pro  
 290 295 300  
 Val Pro Gly Thr Thr Asp Arg His Val Thr Thr Ala Glu Ala Pro Gly  
 305 310 315 320  
 Thr Thr Ala Gly Gln Val Pro Thr Thr Glu Val Met Gly Thr Thr Pro  
 325 330 335  
 Gly Gln Val Pro Thr Ala Glu Ala Pro Gly Thr Thr Val Gly Trp Val  
 340 345 350

Pro Thr Thr Glu Asp Val Gly Thr Thr Pro Glu Gln Val Ala Thr Ser  
 355 360 365  
 Lys Val Leu Ser Thr Thr Pro Val Glu Met Pro Thr Ala Lys Ala Thr  
 370 375 380  
 Gly Arg Thr Pro Glu Val Ser Thr Thr Glu Pro Ser Gly Thr Thr Val  
 385 390 395 400  
 Thr Gln Gly Thr Thr Pro Glu Leu Val Glu Thr Thr Ala Gly Glu Val  
 405 410 415  
 Ser Thr Pro Glu Pro Ala Gly Ser Asn Thr Ser Ser Phe Met Pro Thr  
 420 425 430  
 Glu Gly Thr Ala Gly Ser Leu Ser Pro Leu Pro Asp Asp Thr Ala Thr  
 435 440 445  
 Leu Val Leu Glu Lys Arg Gln Ala Pro Leu Asp Cys Val Leu Tyr Arg  
 450 455 460  
 Tyr Gly Ser Phe Ser Leu Thr Leu Asp Ile Val Gln Gly Ile Glu Ser  
 465 470 475 480  
 Ala Glu Ile Leu Gln Ala Val Ser Ser Ser Glu Gly Asp Ala Phe Glu  
 485 490 495  
 Leu Thr Val Ser Cys Gln Gly Gly Leu Pro Lys Glu Ala Cys Met Asp  
 500 505 510  
 Ile Ser Ser Pro Gly Cys Gln Leu Pro Ala Gln Arg Leu Cys Gln Pro  
 515 520 525  
 Val Pro Pro Ser Pro Ala Cys Gln Leu Val Leu His Gln Val Leu Lys  
 530 535 540  
 Gly Gly Ser Gly Thr Tyr Cys Leu Asn Val Ser Leu Ala Asp Ala Asn  
 545 550 555 560  
 Ser Leu Ala Met Val Ser Thr Gln Leu Val Met Pro Gly Gln Glu Ala  
 565 570 575  
 Gly Leu Arg Gln Ala Pro Leu Phe Val Gly Ile Leu Leu Val Leu Thr  
 580 585 590  
 Ala Leu Leu Leu Ala Ser Leu Ile Tyr Arg Arg Arg Leu Met Lys Gln  
 595 600 605  
 Gly Ser Ala Val Pro Leu Pro Gln Leu Pro His Gly Arg Thr Gln Trp  
 610 615 620  
 Leu Arg Leu Pro Trp Val Phe Arg Ser Cys Pro Ile Gly Glu Ser Lys  
 625 630 635 640  
 Pro Leu Leu Ser Gly Gln Gln Val  
 645

<210> 7  
 <211> 294  
 <212> ADN  
 <213> Séquence artificielle

<220>  
 <223> Sonde

<400> 7  
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60  
 ctgatgggtg ttcttctggc ttagggacc acagaagggtg agtgtgggat gttggacatg 120  
 aacaagtgtg aatttggggt tgcacacctg ctctggtttt tctctcccta aaatggaaga 180  
 tatcagtagt gcttcagggtg tctcccaccc atttgattta gtgaggacat gggcaactga 240  
 gctccctccc cacatgaaga tttgggtgca tgtgtgttca ggcacttggg actg 294

<210> 8  
 <211> 294  
 <212> ADN  
 <213> Séquence artificielle

<220>  
 <223> Sonde

<400> 8  
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60  
 ctgatgggtg ttcttctggc tgtaaggacc acagaagggtg agtgtgggat gttggacatg 120  
 aacaagtgtg aatttggggt tgcacacctg ctctggtttt tctctcccta aaatggaaga 180  
 tatcagtagt gcttcagggtg tctcccaccc atttgattta gtgaggacat gggcaactga 240  
 gctccctccc cacatgaaga tttgggtgca tgtgtgttca ggcacttggg actg 294

<210> 9  
 <211> 291  
 <212> ADN  
 <213> Séquence artificielle

<220>  
 <223> Sonde

<400> 9  
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg gtgctgagaa aataccttct ccatgtggct 60  
 ctgatgggtg ttctggctgt agggaccaca gaagggtgagt gtgggatgtt ggacatgaac 120  
 aagtgtgaat ttgggggttg acacctgctc tgggttttct ctccctaaaa tggaagatat 180  
 cagtagtgct tcagggtgtct cccaccatt tgatttagtg aggacatggg caactgagct 240  
 ccctccccac atgaagattt ggggtgcatgt gtgttcaggc acttgggact g 291

<210> 10  
 <211> 30  
 <212> ADN  
 <213> Séquence artificielle

<220>  
 <223> Amorce

<400> 10  
 gttgctggaa ggaagaacag gatggatctg

<210> 11  
<211> 30  
<212> ADN  
<213> Séquence artificielle

<220>  
<223> Amorce

<400> 11  
cagtcccaag tgcctgaaca cacatgcacc